

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kontrastmittelfreie Magnetresonanzangiographie (MRA) der Becken-Bein-
Arterien mit Spinecho- und Gradientenecho-Sequenzen

(NATIVE SPACE-MRA und QISS-MRA)

Intraindividueller Methodenvergleich bei 3 Tesla

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marie-Teres Lauff

aus Berlin

Datum der Promotion: 14.09.2018

Für meine Eltern

Vorwort

Teilergebnisse und Teile der selbsterstellten Tabellen der vorliegenden Arbeit wurden am 10.02.2016 im Journal *European Radiology* unter dem Titel „Nonenhanced magnetic resonance angiography (MRA) of the calf arteries at 3 Tesla: intraindividual comparison of 3D flow-dependent subtractive MRA and 2D flow-independent non-subtractive MRA“ veröffentlicht (1).

Teilergebnisse und Teile der selbsterstellten Abbildungen und Tabellen wurden bei Abgabe der vorliegenden Arbeit im Journal *Investigative Radiology* am 17.10.2017 eingereicht (2). Die Annahme und Publikation standen zum Zeitpunkt der Abgabe noch aus.

Inhaltsverzeichnis

1	Abstrakt	1
2	Einleitung	4
2.1	Krankheitsbild der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK)	4
2.2	Therapie der pAVK	4
2.3	Diagnostik der pAVK	4
2.4	Magnetresonanztomographie (MRT)	6
2.5	Kontrastmittelfreie Magnetresonanzangiographie (MRA)	6
2.6	Herleitung der Fragestellung	7
3	Grundlagen	9
3.1	PAVK	9
3.1.1	Epidemiologie	9
3.1.2	Ätiologie	9
3.1.3	Klinik, Stadieneinteilung und Komorbidität	10
3.1.4	Bildgebende diagnostische Verfahren	12
3.2	MRT	15
3.2.1	Physikalische Grundlage	15
3.2.2	Relaxation und intrinsische Kontraste	16
3.2.3	Schichtwahl und Ortskodierung	17
3.2.4	Aufbau des MRT-Gerätes	17
3.3	MRT-Sequenzen	18
3.3.1	Spinecho	18
3.3.2	Gradientenecho (GRE)	19
3.3.3	Gespoilte GRE-Sequenzen	19
3.3.4	Balanced Steady-State-Free-Precession-Sequenzen	20
3.4	MRA	20
3.4.1	Kontrastmittelverstärkte MRA (CE-MRA)	20
3.4.2	Kontrastmittelfreie MRA	22
4	Material und Methoden	24
4.1	Ein- und Ausschlusskriterien	24
4.2	MRA	25
4.2.1	Patientenvorbereitung	25
4.2.2	Hardware und Software	26
4.2.3	Localizer und Scouts	26
4.2.4	QISS-MRA	29

4.2.5	NATIVE SPACE-MRA.....	30
4.2.6	Kontrastmittelverstärkte MRA	32
4.3	Auswertung der Bildqualität und diagnostische Performance.....	34
4.4	Zeitauswertung.....	35
4.5	Statistische Analyse	36
5	Ergebnisse.....	38
5.1	Studienpopulation.....	38
5.2	MRA der Becken-Bein-Arterien	40
5.2.1	Bildqualität	43
5.2.2	Diagnostische Performance.....	44
5.3	MRA des Unterschenkels	46
5.3.1	Bildqualität	47
5.3.2	Diagnostische Performance.....	50
5.4	Zeitauswertung.....	52
5.4.1	Gesamtuntersuchungszeit (T_{Gesamt}).....	52
5.4.2	Untersuchungszeit der MRA-Sequenz (T_{MRA})	53
5.4.3	Localizerzeit, Scoutzeit und Planungszeit ($T_{\text{LOC_SCOUT + PLAN}}$).....	54
6	Diskussion.....	58
6.1	Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse	58
6.1.1	Kontrastmittelverstärkte MRA	58
6.1.2	NATIVE SPACE-MRA.....	62
6.1.3	QISS-MRA	65
6.1.4	Vergleich von QISS-MRA und NATIVE SPACE-MRA	68
6.2	Limitation der eigenen Studie	71
6.3	Schlussfolgerung und Ausblick.....	72
7	Literaturverzeichnis	74
8	Anhang.....	83
8.1	Abkürzungsverzeichnis.....	83
8.2	Abbildungsverzeichnis.....	85
8.3	Tabellenverzeichnis.....	86
	Eidesstattliche Versicherung	87
	Publikationen und Anteilserklärung	88
	Lebenslauf.....	90
	Danksagung.....	91

1 Abstrakt

Einleitung:

Die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztangiographie (CE-MRA) ist ein etabliertes Verfahren in der nicht-invasiven Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Als Kontrastmittel werden bei der CE-MRA Gadoliniumchelate verwendet. In den letzten Jahren hat man erkannt, dass bestimmte Gadoliniumchelate bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz eine nephrogene systemische Fibrose auslösen können und dass unabhängig von der Nierenfunktion eine Ablagerung von Gadolinium in zerebralen Strukturen möglich ist. Daher besteht ein zunehmendes Interesse an kontrastmittelfreien MRA-Verfahren. Zwei neuere kontrastmittelfreie MRA-Verfahren mit speziellen Spinecho- (NATIVE SPACE-MRA) und Gradientenecho-Sequenzen (QISS-MRA) lieferten in bisherigen Studien vielversprechende Ergebnisse. Sie wurden jedoch noch nicht intraindividuell an der kompletten Becken-Bein-Achse miteinander verglichen. Die vorliegende Arbeit will nun diesen Vergleich bei 3 Tesla für die Bildqualität, die diagnostische Performance und die Untersuchungszeit liefern, wobei als Referenzstandard die CE-MRA verwendet wurde.

Methodik:

49 Patienten mit klinisch gesicherter pAVK wurden in dieser prospektiven Studie eingeschlossen und mittels drei MRA-Verfahren untersucht (NATIVE SPACE-, QISS- und CE-MRA). Die Becken-Bein-Gefäße wurden in 29 Segmente unterteilt und von zwei unabhängigen, geblindeten Readern nach subjektiver Bildqualität und Stenosegrad bewertet. Bei 42 Patienten mit vollständigem MRA-Datensatz wurde die diagnostische Performance für die Becken-Bein-Gefäße und explizit für die Gefäße am Unterschenkel mit Hilfe des Referenzstandards der CE-MRA berechnet. Bei 45 Patienten erfolgte eine Zeitanalyse mit Auswertung der Gesamtuntersuchungszeit und ihrer einzelnen Komponenten.

Ergebnisse:

Die QISS-MRA wies sowohl an der gesamten Becken-Bein-Achse als auch am Unterschenkel signifikant mehr Segmente mit exzellenter bis guter Bildqualität im Vergleich zur NATIVE SPACE-MRA ($p \leq 0.0001$) auf. In der diagnostischen Performance war die QISS-MRA der NATIVE SPACE-MRA signifikant überlegen, sowohl an der

gesamten Becken-Bein-Achse (Sensitivität: 85% vs. 54% $p \leq 0.0001$; Spezifität: 90% vs. 47% $p < 0,0001$; diagnostische Genauigkeit: 89% vs. 48% $p < 0,0001$) als auch bei der Betrachtung des Unterschenkels (Sensitivität: 89% vs. 70% $p = 0.0153$; Spezifität 89% vs. 63% $p \leq 0.0001$, diagnostische Genauigkeit 90% vs. 65% $p \leq 0,0001$). Die mediane Gesamtuntersuchungszeit der QISS-MRA war signifikant kürzer als die der CE-MRA (27:02 vs. 31:22 Minuten, $p = 0.016$). Zwischen der Untersuchungszeit der NATIVE SPACE-MRA (28:37 Minuten) und der CE-MRA gab es keinen signifikanten Unterschied.

Schlussfolgerung:

Die QISS-MRA ist ein robustes kontrastmittelfreies MRA-Verfahren für die Diagnostik der pAVK bei 3 Tesla. Ihre Bildqualität und diagnostische Genauigkeit ist der NATIVE SPACE-MRA deutlich überlegen. Die Gesamtuntersuchungszeit beider kontrastmittelfreier MRA-Verfahren lag im Bereich der CE-MRA, wobei sich die QISS-MRA als die zeiteffizienteste MRA-Technik herausstellte. Basierend auf unseren Studienergebnissen ist zu erwarten, dass sich die QISS-MRA in den nächsten Jahren in der klinischen Routine etablieren kann.

Introduction:

Although contrast-enhanced magnetic resonance angiography (CE-MRA) is an established method for diagnosis of peripheral arterial occlusive disease (PAOD), concerns to applicate Gadolinium have risen due to the risk of inducing nephrogenic systemic fibrosis in patients with advanced renal insufficiency and the observation of Gadolinium accumulation in cerebral structures of patients irrespective of their kidney function. Two new nonenhanced MRA techniques named QISS-MRA and NATIVE SPACE-MRA have shown promising diagnostic performance in the literature. The aim of this study was to intraindividually compare image quality, diagnostic performance, and examination time of QISS- and NATIVE SPACE-MRA at 3 Tesla using CE-MRA as standard of reference (SOR).

Methods:

Forty-nine patients with known PAOD were prospectively included and underwent NATIVE SPACE-MRA, QISS-MRA, and CE-MRA. The vascular tree was divided into 29

segments and evaluated per segment by two independent readers for image quality and severity of stenosis. In patients with a complete MRA-dataset (42 patients) diagnostic performance was calculated using CE-MRA as SOR (for the whole vascular tree and exclusively for the calf). Examination time was evaluated in 45 patients and compared for total examination time and its components (time for localizer and scouts, time for planning and adjustments, and time for MRA sequence acquisition).

Results:

QISS-MRA demonstrates significantly more excellent to good rated segments and less non-diagnostic rated segments than NATIVE SPACE-MRA ($p \leq 0.0001$). Its diagnostic performance was significantly higher for the whole vascular tree (sensitivity: 85% vs. 54% $p \leq 0.0001$; specificity 90% vs. 47% $p < 0,0001$; diagnostic accuracy: 89% vs. 48% $p < 0,0001$) as well as for the calf station (sensitivity: 89% vs. 70% $p = 0.0153$; specificity 89% vs. 63% $p \leq 0.0001$, diagnostic accuracy 90% vs. 65% $p \leq 0,0001$). The median total examination time for QISS-MRA was significantly shorter than for CE-MRA (27:02 vs. 31:22 min; $p = 0.016$). There was no significant difference between the total examination time of NATIVE SPACE-MRA (28:37 min) and CE-MRA.

Conclusion:

QISS-MRA is a robust nonenhanced MRA technique at 3 Tesla for the diagnosis of PAOD and provides significantly higher image quality and diagnostic performance than NATIVE SPACE-MRA. Total examination time of both nonenhanced MRA techniques was similar to CE-MRA, in which QISS-MRA had the shortest examination time. In conclusion, QISS-MRA is a very promising alternative or complementary sequence to CE-MRA for potential application in the clinical routine.

2 Einleitung

2.1 Krankheitsbild der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK)

Die pAVK ist weltweit eine sehr häufige Erkrankung (3, 4). Ihre Prävalenz liegt in der Allgemeinbevölkerung bei 3-10% und bei den über 70-jährigen bei 15-20% (5, 6). Patienten mit einer pAVK sind signifikant in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Arbeitsproduktivität eingeschränkt (7). Die Prävalenz ist ansteigend und die Therapie ist eine Herausforderung für die moderne Medizin (3). Das Krankheitsbild und die Therapie der pAVK sind durch die verschiedenen Komorbiditäten erschwert, denn Patienten mit einer pAVK erkranken auch häufiger an einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und einer zerebralen arteriellen Verschlusskrankheit (cAVK) (8-11). Zudem liegt bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine erhöhte Prävalenz der pAVK vor (12-15).

2.2 Therapie der pAVK

Die konservative Therapie der pAVK besteht in der Reduktion der vaskulären Risikofaktoren sowie in der Behandlung der Begleiterkrankungen. Es wird eine Verbesserung bzw. ein Erhalt der Mobilität und die damit verbundene Lebensqualitätssteigerung angestrebt. Bei einem schwereren Krankheitsverlauf steht der Erhalt der Gliedmaßen im Vordergrund (4, 16). Die konservative Therapie beinhaltet pharmakologische Maßnahmen und ein strukturiertes Gehtraining (4, 16). Die vaskulären Risikofaktoren werden sowohl durch eine adäquate medikamentöse Lipidsenkung, eine antihypertensive Therapie als auch durch eine korrekte Einstellung des Diabetes mellitus, eine Senkung des Homocysteinspiegels und eine Entwöhnung des Tabakkonsums reduziert. Außerdem wird eine Sekundärprophylaxe mit Antithrombotika angestrebt, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren (4, 16, 17). Darüber hinaus wird durch strukturiertes Gehtraining und vasoaktive Pharmaka eine Verbesserung der Symptomatik der Durchblutungsstörung erreicht (4, 16). Trotz aller konservativen Maßnahmen ist bei einem Fontaine-Stadium III bzw. bei hohem individuellen Leidensdruck auch schon in früheren Fontaine-Stadien der pAVK ein interventioneller Eingriff neben einer konservativen Therapie zur Gliedmaßenerhaltung und Lebensqualitätsverbesserung indiziert (4, 16).

2.3 Diagnostik der pAVK

Die Methode der ersten Wahl zur Abklärung des pAVK-Status der Becken- und Beinarterien ist laut der deutschen Leitlinien die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS),

da sie flächendeckend verfügbar, nicht-invasiv und beliebig wiederholbar ist. Mit Hilfe der FKDS kann das weitere therapeutische Vorgehen geplant werden. Bei einem nicht eindeutigen Befund der FKDS oder zur weiteren Evaluation der pAVK ist eine zusätzliche Bildgebung notwendig (4). Für die weiterführende Bildgebung stehen die digitale Subtraktionsangiographie (DSA), die computertomographische Angiographie (CTA) und die Magnetresonanztomographie (MRA) zur Verfügung (4). Die amerikanischen Leitlinien stellen die FKDS, CTA und MRA als mögliche bildgebende Verfahren gleich (16).

Die DSA ist der Goldstandard hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität bei der Diagnostik der pAVK. Zusätzlich zur Bildgebung kann die DSA auch mit einer Therapieintervention kombiniert werden. Von Nachteil sind die Invasivität und die Strahlenexposition. Zudem werden bei der DSA jodhaltige Kontrastmittel verwendet, die nephrotoxisch sind und zu allergischen Reaktionen führen können (4). Als Alternative zur DSA bieten sich sowohl die kontrastmittelverstärkte CTA als auch die kontrastmittelverstärkte MRA (CE-MRA) an. Beide Methoden ermöglichen eine nicht-invasive 3D-Darstellung der Becken-Bein-Arterien. Die CTA wird mit jodhaltigem Kontrastmittel durchgeführt, wohingegen bei der MRA gadoliniumhaltiges Kontrastmittel zum Einsatz kommt (18, 19). Die CTA ist im Vergleich zur MRA breiter verfügbar und erlaubt eine Darstellung der Becken-Bein-Arterien mit einer kurzen Messzeit von wenigen Minuten. Von Nachteil ist bei der CTA die Strahlenexposition, die eingeschränkte diagnostische Genauigkeit bei dünnkalibrigen Gefäßen und kalzifizierenden Plaques sowie die Verwendung von jodhaltigen Kontrastmitteln (4, 17, 19).

Die MRA erlaubt dagegen eine strahlungsfreie 3D-Gefäßbildgebung mit hoher Spezifität und Sensitivität ohne Nutzung von jodhaltigen Kontrastmitteln und konnte sich in den letzten Jahren als anerkanntes Verfahren in der Diagnostik der pAVK etablieren (4, 16, 17). Eindeutige Nachteile dieses Verfahrens sind die bisherige unzureichende Verfügbarkeit, die hohen Kosten, die Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten und die allgemeinen Kontraindikationen für die Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die potentiellen Nebenwirkungen von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln (4). Es soll gemäß der deutschen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pAVK nach unklarem FKDS-Befund, vor allem bei Patienten, die ein erhöhtes Risikoprofil für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie bzw. für eine jodinduzierte Hyperthyreose haben, den anderen nicht-invasiven bildgebenden Verfahren zur Planung der Therapie

vorgezogen werden (4). Sowohl die deutschen als auch die amerikanischen und europäischen Leitlinien empfehlen die CE-MRA zur Diagnosestellung (4, 16, 20). Die europäischen Leitlinien sehen in der MRA das Verfahren, das die DSA in der Diagnostik am ehesten ablösen wird (20).

2.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

Bei der MRT-Bildgebung wird mit Hilfe eines statischen Magnetfeldes, magnetischer Feldgradienten und Radiofrequenzimpulsen ein elektrisches Signal und ein dem daraus ableitbaren Schnittbilddatensatz erzeugt. Der Bildeindruck werden durch die Wahl der MRT-Sequenz bestimmt, welche sich aus der zeitlichen Abfolge der Gradienten- und Radiofrequenzimpulsen ergibt (21). Bei der MRA ist die Bildgebung auf die Darstellung der Gefäße optimiert. In der klinischen Routine erfolgte die MRA der Becken-Bein-Arterien unter Verwendung von intravenösen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln, die aufgrund ihrer paramagnetischen Eigenschaften die T1-Relaxationszeit des Blutes verkürzen (22). Hierdurch kommen die Blutgefäße auf T1-gewichteten Bildern hyperintens zur Darstellung. In der klinischen Routine wird die MRA derzeit von MR-Tomographen mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla und zunehmend auch von 3 Tesla durchgeführt. Eine hohe Feldstärke ist vorteilhaft, da hierdurch das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) verbessert wird (21). Allerdings ergeben sich mit einer hohen Feldstärke auch besondere Herausforderungen an die MRA-Bildgebung: Hierzu zählen die B0- und B1-Inhomogenität (18, 21, 22). Mittlerweile sind auch erste MR-Tomographen mit einer Feldstärke von 7 Tesla erhältlich. Diese sind allerdings noch nicht in der klinischen Routine verbreitet.

2.5 Kontrastmittelfreie Magnetresonanzangiographie (MRA)

Die Gabe von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder akutem Nierenversagen limitiert, da die verzögerte renale Ausscheidung in seltenen Fällen zu dem Krankheitsbild einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) führen kann. Bei der NSF kommt es zur einer krankhaften Vermehrung von Bindegewebe in Haut und inneren Organen. Das Risiko der NSF ist insbesondere bei Patienten mit pAVK relevant, da ein hoher Prozentsatz von Patienten mit einer Niereninsuffizienz eine pAVK hat (12-15). Neuere Studien zeigen, dass der Gebrauch von linearen Gadolinium auch bei gesunden Patienten zu einer zerebralen Ablagerung von Gadolinium führt, vor allem im Globus pallidus und Nucleus dentatus. Die klinische

Bedeutung für dieses Phänomen bleibt weiterhin Gegenstand aktueller Forschung (23). Es ist insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz wünschenswert, eine MRA ohne Kontrastmittel anbieten zu können. Schon seit Mitte der 80er Jahre ist es möglich, Gefäße durch kontrastmittelfreie MRT-Verfahren wie die Time-of-Flight-MRA (TOF-MRA) darzustellen. Dieses Verfahren hat sich in der Darstellung zerebraler Gefäße in der klinischen Routine etabliert (24). Es handelt sich um eine Gradientenechosequenz (GRE), die aus einem flussabhängigen Blutsignal MRA-Bilder erzeugt. In der extrakraniellen MRT-Bildgebung konnte sie sich aber nicht durchsetzen, da sie schlechtere Ergebnisse bei der diagnostischen Genauigkeit unter anderem durch Artefakte vorwies und eine sehr lange Akquisitionszeit hatte (24, 25). Zur Erzeugung eines Gefäßsignals ohne Kontrastmittel steht eine Vielzahl von Sequenztypen zur Verfügung. Für die Bildgebung der Becken-Bein-Arterien haben sich zwei Verfahren als besonders vielversprechend erwiesen (26, 27). Die erste basiert auf einer 3D-Fast-Spinecho-Sequenz (3D FSE-MRA), die durch Subtraktion eines diastolischen und systolischen Datensatzes ein MRA-Bild gewinnt. Sie ist kommerziell erhältlich und je nach Betreiber anders benannt, z.B. NATIVE SPACE-MRA (*Sampling Perfection with Application optimized Contrasts by using different flip angle Evolutions*) von Siemens, FBI (*Fresh blood imaging*) von Toshiba, TRANCE (*TRiggered Angiography Non-Contrast Enhanced*) von Philipps, 3D-Delta von GE (24, 28-36). Das zweite Verfahren basiert auf einer 2D-Gradientenechosequenz, die mit Hilfe der *balanced-Steady-State-Free-Precession* (bSSFP)-Technik aus einem intrinsischen Blutsignal die MRA-Bilder akquiriert (2D-bSSFP-MRA) (24, 26, 28). Sie wird unter dem Namen *Quiescent-Intervall-Single-Shot* (QISS) geführt und war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht kommerziell erhältlich. Insbesondere bei 1,5 Tesla wurden bisher mehrere Studien durchgeführt, welche die neuen kontrastmittelfreien MRA-Techniken evaluieren. Allerdings haben die Techniken bisher keinen Einzug in die Leitlinien zur Diagnostik der pAVK gefunden.

2.6 Herleitung der Fragestellung

Nachteile der kontrastmittelfreien MRA waren bisher ihre lange Untersuchungszeit und eingeschränkte diagnostische Genauigkeit, sodass sie häufig in der klinischen Routine keine Anwendung fand. Stetige technische Innovationen verbesserten die diagnostische Performance bzw. beschleunigten die Messgeschwindigkeit von etablierten sowie neueren Sequenzen. Dadurch werden immer mehr MRT-Verfahren in dem Klinikalltag

integrierbar. Eine Etablierung dieser Verfahren bei der Diagnostik der pAVK ist aufgrund der bekannten Risiken von Gadolinium für Patienten mit als auch ohne Niereninsuffizienz wünschenswert. So war es Ziel unserer Studiengruppe und meiner Arbeit die beiden neuen MRA- Verfahren QISS- und NATIVE SPACE-MRA anhand ihrer Bildqualität und ihrer diagnostischen Performance unter Verwendung der CE-MRA als Referenzstandard zu vergleichen. Hierbei wurde ein modernes MR-System mit einer Feldstärke von 3 Tesla verwendet. Da frühere kontrastmittelfreie MRA-Verfahren sich aufgrund ihrer langen Messzeiten nicht für den klinischen Alltag geeignet haben, erhoben wir zusätzlich für alle drei MRA-Verfahren die benötigten Untersuchungszeiten. Da es bisher keine einheitlichen Daten zur diesem Punkt gibt, haben wir ein besonderes Augenmerk dabei auf die unterschiedlichen Workflows der Verfahren gelegt, sodass eine systematische Analyse der einzelnen zeitlichen Komponenten erstellt werden konnte.

3 Grundlagen

3.1 PAVK

Gemäß den aktuellen deutschen Leitlinien wird die pAVK folgendermaßen definiert: „Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bezeichnet eine Einschränkung der Durchblutung der die Extremitäten versorgenden Arterien bzw. seltener der Aorta. Dies kann graduell (durch eine Stenose) oder komplett (Okklusion) sein“ (4). Es handelt sich um eine typische Erkrankung der unteren Extremitäten, kann aber auch in seltenen Fällen die oberen Extremitäten betreffen (19).

3.1.1 Epidemiologie

Weltweit sind 202 Millionen Menschen von der pAVK betroffen; innerhalb der letzten 10 Jahre ist die Prävalenz um 23,5% angestiegen (3). Der Anteil steigt im Alter, sodass bei über 70-Jährigen jeder zehnte und bei über 80-Jährigen jeder sechste von der pAVK betroffen ist. In Ländern mit hohem Bruttonationaleinkommen sind wesentlich mehr Männer als Frauen erkrankt, wohingegen in Ländern mit geringem Bruttonationaleinkommen die umgekehrte Situation vorherrscht (3). Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung wird auf 3-10% geschätzt. Die Zahlen variieren, da sie von der Untersuchungsmethode zur Erfassung der pAVK abhängig sind (5, 6, 11).

3.1.2 Ätiologie

Als Hauptursache der pAVK gilt die Arteriosklerose. Es existieren verschiedene Erklärungsmodelle für diese Krankheit. Ein anerkannter Erklärungsansatz nach dem Review von Libby et al. geht davon aus, dass es durch Blutdruckerhöhung oder Veränderungen der Blutzusammensetzung zur Schädigung der Tunica intima der Gefäße kommt, die dadurch durchlässiger für Lipoproteine aus dem Blut wird (37). Low-Density-Lipoproteine (LDL) sammeln sich in ihr an und werden durch die 12/15-Lipoxygenase oxidiert. Dieser Vorgang sowie weitere Faktoren lösen eine entzündliche Reaktion aus, die zu einer Ansammlung von Makrophagen in der Tunica intima führt. Die Makrophagen nehmen durch einen fehlenden negativen Feedbackmechanismus ungehemmt LDL auf, werden zu Schaumzellen und sterben dadurch ab. Freie Radikale und oxidiertes LDL werden dadurch ausgeschieden, außerdem werden glatte Muskelzellen aus der Media angelockt, die durch Produktion von Kollagenen die nun entstandenen Plaques stabilisieren. Es kommt zum Umbau der Tunica Intima und zur Einsprossung neuer Gefäße. Dieser Umbau der Tunica intima führt zu hämodynamischen Veränderungen der

Gefäße. Eine Komplikation der Arteriosklerose ist die Ruptur der Plaques mit einem Ablösen von Plaquematerial, das zum Verschluss der nachfolgenden Gefäße führen kann (37).

Die Risikofaktoren für die Entstehung einer pAVK sind Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen (3). Raucher haben ein ca. 2- bis 5-fach erhöhtes Risiko eine pAVK zu entwickeln (8, 38-40). Auch Diabetes mellitus erhöht das Risiko für eine pAVK um das 2- bis 3,84-fache (8, 38-40). Bei Patienten mit einer pAVK konnte nachgewiesen werden, dass sie einen höheren Cholesterol- und LDL-Spiegel und einen niedrigeren High-Density-Lipoprotein-Spiegel (HDL-Spiegel) im Gegensatz zu gleichaltrigen Patienten ohne eine pAVK haben (41, 42). Ein erhöhter Triglyzeridspiegel konnte nicht eindeutig als Risikofaktor dokumentiert werden, da die Studienlage zu unterschiedlichen Ergebnissen kommt (43-45). Der arterielle Hypertonus stellte sich in einigen Studien als Risikofaktor dar, doch war die Assoziation geringer als zu anderen Manifestationsformen der Arteriosklerose (17, 41, 46, 47). Es konnte nachgewiesen werden, dass erhöhte Serumhomocysteinkonzentrationen auch einen Teil zur Entwicklung von Arteriosklerose beitragen. Welches relative Risiko sie für die pAVK haben, ist aber noch ungeklärt (48, 49). Eine kleinere Studie von Ridker et al. belegt, dass erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins mit der Entwicklung einer pAVK einhergehen (50). Daneben existieren auch noch seltene Ursachen für die pAVK wie thromboembolische, entzündliche oder traumatische Ereignisse (17).

3.1.3 Klinik, Stadieneinteilung und Komorbidität

Die Symptomatik ist bestimmt durch die Schwere der arteriellen Lumenverengung und Lokalisation der Stenose (19). Durch die gestörte Durchblutung kommt es zur Mangelversorgung des umliegenden Gewebes (4, 19, 37). Muskelschmerzen, eingeschränkte Mobilität, Kollateralbildungen von Gefäßen, Gangrän und Wundheilungsstörungen gehören zum Verlauf der Erkrankung. Neben der Einteilung nach Fontaine, die vor allem in Deutschland benutzt wird, kann die pAVK auch nach Rutherford eingestuft werden (4, 19). Beide Einteilungen orientieren sich an den klinischen Beschwerden. Das erste Stadium der Erkrankung ist asymptomatisch (Fontaine I und Rutherford 0). Es sind aber objektiverbare Arterienveränderungen nachweisbar, ohne dass sie dem Patienten Beschwerden bereiten (19). In milderen symptomatischen Stadien (Fontaine II und Rutherford 1/2/3) der Krankheit tritt ein

ischämischer Muskelschmerz distal der Stenose bei Belastung, also bei einer Steigerung des Sauerstoffbedarfs, auf und sistiert spontan bei Ruhe. Der Patient ist beim Gehen gezwungen, eine Pause einzulegen oder zeitweise zu hinken; dieses Phänomen wird auch *Claudicatio intermittens* genannt. Bei ausreichenden entwickelten Kollateralarterien verschwindet der Claudicatio schmerz beim langsamen Weitergehen, was auch *Walking-through-Phänomen* genannt wird. Die Einteilung nach Fontaine unterscheidet in diesem Stadium zwischen den Längen der schmerzfreien Gehstrecken. Bei einem Fontaine IIa schafft der Patient noch mehr als 200m schmerzfrei, wohingegen er bei Fontaine IIb nicht mehr als 200m gehen kann. Die Klassifikation nach Rutherford teilt diese Stadien in drei Kategorien (1/2/3) nach Schwere der Claudicatio intermittens ein. In schwereren Stadien (ab Fontaine III und Rutherford 4) ist die Versorgung der Extremitäten schon in Ruhe so stark reduziert, dass ischämische Schmerzen auftreten (4, 16, 17, 37). Der Schmerz kann durch Erhöhung des Perfusionsdrucks, z.B. durch Herabhängenlassen der Extremitäten, gelindert werden. Das letzte Stadium der Erkrankung (Fontaine IV und Rutherford 5/6) ist durch das Auftreten von Spontannekrosen charakterisiert (4, 17, 19). Eine Zusammenfassung beider Einteilungen findet sich in Tabelle 1. Neuere Studien gehen auch bei asymptomatischen Patienten von einer Dysfunktion der Beine und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko aus (4, 16).

Tabelle 1: Einteilung der PAVK nach den Fontaine-Stadien und Rutherford-Kategorien (3)

Fontaine Stadium	Klinisches Bild	Rutherford Grad	Kategorie	Klinisches Bild
I	Asymptomatisch	0	0	Asymptomatisch
IIa	Gehstrecke > 200m	I	1	Leichte Claudicatio intermittens
IIb	Gehstrecke < 200m	I	2	Mäßige Claudicatio intermittens
		I	3	Schwere Claudicatio intermittens
III	Ischämischer Ruheschmerz	II	4	Ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän	III	5	Kleinflächige Nekrosen
		III	6	Großflächige Nekrosen

Die pAVK ist eine Manifestationsform der Arteriosklerose. Patienten mit einer pAVK weisen ein erhöhtes Morbiditätsrisiko auf, an einer weiteren Manifestationsform der Arteriosklerose wie einer KHK bzw. einer cAVK zu leiden (8-11). Erschwerend kommt

hinzu, dass die Prävalenz der pAVK mit abnehmender Nierenfunktion steigt (12-15). Nach neuerer Studienlage haben 24% der Patienten über 40 Jahre mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 60ml/min per 1,73m² eine pAVK (13). Die Prävalenz der pAVK bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung Stadium 5 (basierend auf Stadieneinteilung der *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI)) liegt bei 17-48% (12, 51).

3.1.4 Bildgebende diagnostische Verfahren

Nach einer adäquaten Basisdiagnostik, die eine Anamnese, eine klinische Untersuchung und eine Ankle/Brachial-Index-(ABI)-Messung beinhaltet, kann die Diagnose der pAVK sichergestellt werden. Für ein weiteres therapeutisches Vorgehen ist es nötig, den

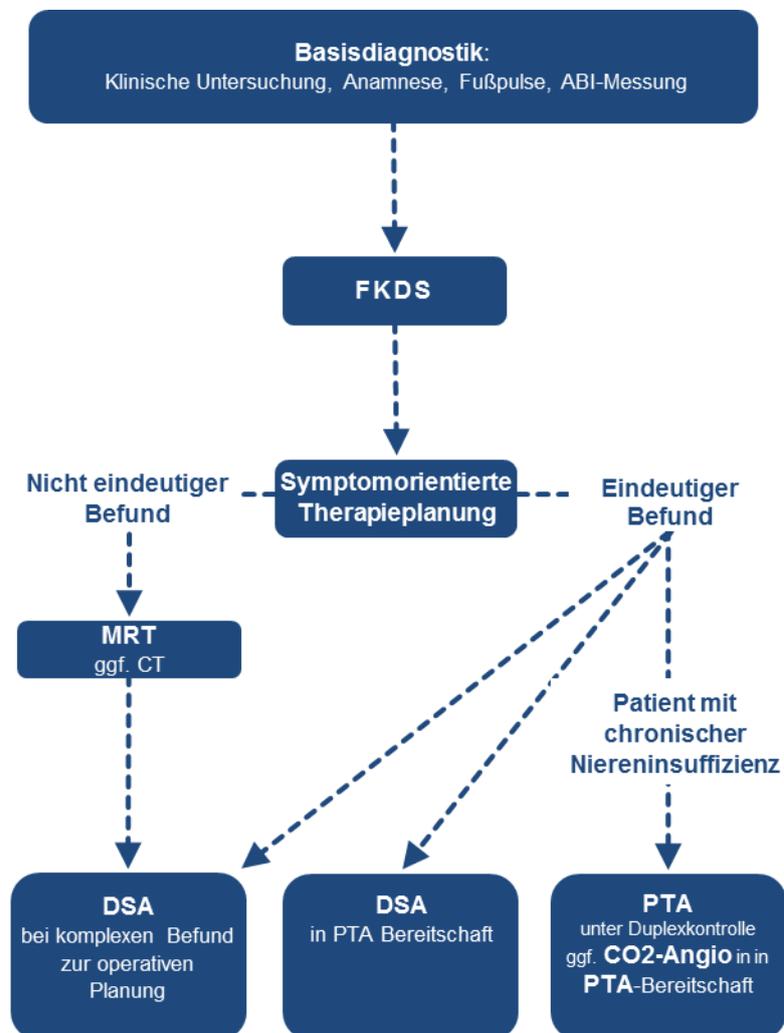


Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnostik der pAVK; PTA - perkutane transluminale Angioplastie (Lauff, M.-T., 2016, selbsterstellte Abbildung gemäß den deutschen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pAVK (3))

Krankheitsstatus zu evaluieren. Dazu können zusätzliche bildgebende Verfahren eingesetzt werden (4). Der diagnostische Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Die FKDS wird dabei sowohl zur Diagnosestellung als auch zur Evaluation der pAVK und Therapieplanung benutzt. Sie ist unter der bildgebenden Diagnostik das Mittel erster Wahl, da sie ein weit verbreitetes und nicht-invasives Verfahren darstellt. Sie kann beliebig wiederholt werden und hat keine Strahlenexposition (4, 17, 19). Nach der Metaanalyse von Collins et al., in der sieben Studien ausgewertet wurden, besitzt die FKDS zur Beurteilung des ganzen Beines eine mittlere Sensitivität von 88% (80-98%) und eine Spezifität von 96% (89-99%) zur Detektion von Stenosen $\geq 50\%$ oder von Okklusionen. Oberhalb des Knies besitzt sie eine Sensitivität und Spezifität von 88% und 95% und unterhalb des Knies von 84% und 93%. Als Referenzstandard wurde die DSA genommen (25). Allerdings ist das Verfahren vom Untersucher abhängig und kann auch durch Artefakte wie Verkalkungen gestört werden. Als weiterer Nachteil wird die aufwendige Dokumentation betrachtet (4, 17). Die deutsche pAVK-Leitlinie empfiehlt daher, bei nicht eindeutiger Aussage mit Hilfe der FKDS ein weiteres bildgebendes Verfahren anzuwenden (4). Als Goldstandard in Bezug zur Diagnostik der pAVK gilt die DSA aufgrund ihrer Verfügbarkeit und der weitverbreiteten Erfahrung mit diesem Verfahren (4, 17). Es handelt sich hierbei um ein digitales Röntgenverfahren, bei dem Datensätze mit und ohne Kontrastmittel erstellt und voneinander subtrahiert werden. Das erzeugte Bild zeigt nur die darzustellenden Gefäßstrukturen (52, 53). Sie besitzt eine gute Dokumentation und kann einfach interpretiert werden. Außerdem ist eine Kombination aus Diagnostik und Intervention möglich (4, 16, 17, 19). Ihr großer Nachteil besteht allerdings in der Invasivität, welche zu verschiedenen Komplikationen wie Kontrastmittelreaktionen, Hämatomen, Aneurysma sowie Fisteln führen kann (4, 17, 19). Bei diesem Verfahren wird der Patient außerdem mit einer Strahlenexposition belastet (17). Eine weitere sehr schnelle und weitverbreitete Methode ist die CTA (4, 19, 25). Hierbei handelt es sich um ein computerunterstütztes Röntgenverfahren, bei dem mithilfe einer rotierenden Röntgenröhre und deren Detektor die abzulesende Schicht von allen Seiten abgetastet wird und deren einzelne Schwächungswerte ermittelt werden. Der gewonnene Datensatz wird zu einem Bild rekonstruiert (52, 53). Mithilfe von jodhaltigem Kontrastmittel wird die Dichte der darzustellenden Gefäße angehoben und dadurch dargestellt (53). Die CTA besitzt nach Collins et al., ermittelt durch sechs Studien zur Detektion von Stenosen $\geq 50\%$ oder Okklusionen des ganzen Beines, eine mittlere

Sensibilität von 91% (89-99%) und eine Spezifität von 91% (83-97%) (25). Die CTA hat den Vorteil, dass sie auch bei Patienten mit Herzschrittmachern und Defibrillatoren angewandt werden kann. Der generierte 3D-Bilddatensatz erlaubt sowohl die Beurteilung des Gefäßlumens als auch die Evaluation von extraluminale Veränderungen und Plaqueverkalkungen. Die CTA kann aber im Gegensatz zur MRT zu einer Überschätzung von kalzifizierten Stenosen durch sogenannte Aufhärtungsartefakte führen (4, 17, 54). Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass sie eine hohe Strahlenexposition besitzt und die verwendeten jodhaltigen Kontrastmittel zu unterschiedlichen unerwünschten Nebenwirkungen führen können. Es kommt sowohl zu frühen als auch späten allergoiden Reaktionen auf das Kontrastmittel (55). Eine weitere Nebenwirkung ist die kontrastmittelinduzierte Nephropathie (4, 54). Die Gefahr einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie steigt bei vorbestehender chronischer Nierenfunktionsstörung, einem Diabetes mellitus, einer manifesten Herzinsuffizienz, einer Dehydratation und einer Hypovolämie, einem nephrotischen Syndrom, einem multiplen Myelom und ab einem Alter über 75 Jahre (4, 53). Jodhaltiges Kontrastmittel wirkt bei einer vorgeschädigten Niere tubulotoxisch (53). Die Inzidenz der kontrastmittelinduzierten Nephropathie liegt bei Patienten mit Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz bei 14-50% (56-58). Jodhaltiges Kontrastmittel kann auch eine jodinduzierte Hyperthyreose auslösen. Dies ist vor allem bei Patienten mit latenter Hyperthyreose, funktioneller Autonomie und Knotenstruma gefährlich (4). Bei Risikopatienten sollte daher ein anderes Verfahren gewählt werden. Die MRA ist nach aktuellem Forschungsstand das nicht-invasive Verfahren mit der höchsten Sensitivität und Spezifität und wird bei uneindeutigem FKDS-Befund empfohlen (4, 17, 25). Zur Evaluation des Krankheitsstatus wird die kontrastmittelverstärkte MRA empfohlen (4, 16, 17). Sie ist eine schnelle, einfache und aussagekräftige Methode, bei der gadoliniumhaltiges Kontrastmittel verwendet wird, das bei den üblichen Kontrastmitteldosen als nicht nephrotoxisch gilt und weniger allergische Reaktionen erzeugt. Von Nachteil sind die allgemeinen Kontraindikationen des MRT-Geräts (wie Herzschrittmacher, Defibrillatoren, Metallsplinter und Gefäßclips aus ferromagnetischen Materialien, implantierte Insulinpumpen und Klaustrophobie), die fehlende Beurteilbarkeit von Stentlumen sowie der Zusammenhang von Gadolinium mit dem Auftreten der NSF und die zerebrale Ablagerung von Gadolinium (4, 17, 23, 59). Die Arbeitsgruppe Collins et al. konnte in ihrer Metaanalyse zeigen, dass die CE-MRA gegenüber allen anderen herkömmlichen Verfahren zur Diagnose der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit überlegen ist. In sieben Studien mit 279

Patienten erzielte die CE-MRA eine mittlere Sensitivität von 95% (92-99,5%) und eine mittlere Spezifität von 97% (64-99%) für die gesamte Becken-Bein-Achse (25). Die Grundlagen und die Technik der MRA werden in folgenden Abschnitten erklärt.

3.2 MRT

3.2.1 Physikalische Grundlage

Die im Rahmen dieser Dissertation beschriebenen physikalischen Grundlagen sind stark vereinfacht und dienen nur dem Verständnis für die hier zugrunde gelegten relevanten Themen.

Bei der MRT handelt es sich um ein Verfahren, das sich das Prinzip der magnetischen Resonanz der Kerne der Wasserstoffatome im menschlichen Körper zu Nutze macht (21). Wasserstoffatome haben den Vorteil, dass sie zahlreicher als alle anderen Atome fast überall im menschlichen Körper vorkommen und somit ein stärkeres Signal erzeugen. Der Wasserstoffkern besteht aus einem einzelnen Proton. Die Begriffe Wasserstoffkern und Proton werden im Kontext von MRT oft synonym verwendet. Jedes Proton besitzt die Grundeigenschaft des sogenannten Spins. Dieser ist mit einem magnetischen Moment verknüpft. Legt man ein magnetisches Feld B_0 entlang der z-Achse des dreidimensionalen Raumes an die Spins an, so richten sie sich entlang dieses Feldes aus. Zu diesem Zeitpunkt ist nur ihre Orientierung entlang der z-Achse als ihre z-Komponente bestimmbar. Die Orientierung entlang der anderen Achsen ist unbestimmt. Entlang der z-Achse können sie sich entweder parallel oder antiparallel ausrichten. Die parallele Ausrichtung (*spin-up*) ist bei Raumtemperatur energetisch günstiger als die antiparallele (*spin-down*), sodass sich geringfügig mehr Kerne im parallelen als im antiparallelen Zustand befinden. Betrachtet man nun nicht mehr die einzelnen Spins, sondern Spinensembles in einem Bereich, so stellt sich aufgrund des Überschuss an Spins mit paralleler Ausrichtung eine Magnetisierung in Richtung der z-Achse ein, welche man auch longitudinale Magnetisierung nennt. Diese Magnetisierung kann in ihrer Ausrichtung entlang der z-Achse durch einen Hochfrequenzimpuls ausgelenkt werden und macht dabei eine Präzessionsbewegung in der xy-Ebene. Diese Präzession ist das entscheidende Element in der MRT-Bildgebung. Der Hochfrequenzimpuls erzeugt eine transversale Magnetisierung, welche in der xy-Ebene präzediert. Die Präzession in der Transversalmagnetisierung induziert in einer Empfangsspule ein elektrisches Signal und ist damit die Grundlage für die Bildentstehung. Die Magnetisierung präzediert in einer

bestimmten Frequenz. Diese wird Larmorfrequenz (ω_0) genannt und ist proportional zu der Stärke des Magnetfeldes B_0 , das an das Spinensemble angelegt wurde, und dem konstanten gyromagnetischen Verhältnis γ_H :

$$\text{Gleichung 1: } \omega_0 = \gamma_H \times B_0$$

Der Aufbau der transversalen Magnetisierung erklärt sich auf Spinebene durch die Phasierung der Spins, d.h. in der Synchronisation ihrer Präzessionsbewegung. Entscheidend ist, dass der Hochfrequenzimpuls die gleiche Frequenz wie die Magnetisierung besitzt, damit die Energie der elektromagnetischen Radiofrequenz absorbiert werden kann. Dies wird magnetische Resonanz genannt (24, 60-63). Dieses Kippen (oder auch Flippen genannt) der anfangs longitudinal ausgerichteten Magnetisierung durch einen Hochfrequenzimpuls führt zum Anwachsen der Transversal- und zu einer Reduktion der Longitudinal-Magnetisierung. Die Gesamtmagnetisierung ergibt sich also dadurch aus der longitudinalen Magnetisierung und der transversalen Magnetisierung. Das ist die Grundlage für das MRT-Signal, welches in ein Bild umgewandelt werden kann (21, 22).

3.2.2 Relaxation und intrinsische Kontraste

Die Signalabnahme und die damit verbundene Energieabgabe lassen sich durch die beiden unabhängigen Prozesse der Spin-Gitter- und Spin-Spin-Wechselwirkungen charakterisieren. Die Spin-Gitter-Wechselwirkungen erzeugen den Aufbau der longitudinalen Magnetisierung durch Energieabgabe des Spinsensembles an seine Umgebung. Der Aufbau der longitudinalen Magnetisierung wird durch die T1-Relaxationskonstante beschrieben und ist die gewebespezifische Zeit, bis sich 63% der longitudinalen Magnetisierung nach einem 90°-Impuls wiederaufgebaut haben. Die Spin-Spin-Wechselwirkungen erzeugen die Abnahme der transversalen Magnetisierung durch den Verlust der Phasenkohärenz zwischen den Spinensembles. Die Abnahme der transversalen Magnetisierung wird auch T2-Relaxation genannt. Sie wird durch die gewebespezifische Relaxationskonstante T2 ausgedrückt, welche die Zeitspanne bis zum Abfall der transversalen Magnetisierung auf 37% des Ausgangswertes direkt nach einem Anregungsimpuls beschreibt (21, 22). Die Phasenkohärenz kann aber auch durch Magnetfeldinhomogenitäten zusätzlich schneller zerfallen; wenn diese nicht ausgeglichen werden, nimmt die transversale Magnetisierung gemäß der gewebespezifischen T2*-Relaxationskonstante ab. Sie ist kürzer als T2 (21, 22). Durch

geeignete Wahl der Aufnahmeparameter (Echozeit (TE), Repetitionszeit (TR), Flipwinkel) können Bildkontraste erzeugt werden, die wahlweise durch eine der Relaxationskonstanten (T_1 , T_2 , T_2^*), die Protonendichte oder Kombinationen dieser Parameter bestimmt sind. (21, 22).

3.2.3 Schichtwahl und Ortskodierung

Um den Spins und ihrem Signal eine Position im Raum zuzuordnen, muss dem bisher beschriebenen System eine Ortsauflösung hinzugefügt werden. Dies passiert durch drei Gradientenmagnetfelder entlang der x-, y- und z-Achse, die zusätzlich zu dem ortsunabhängigen Magnetfeld B_0 angelegt werden und mit deren Hilfe die Signalbeiträge eines Spinensembles einem Ort (y,x,z) zugeordnet werden können. An dieser Stelle wird als Beispiel eine gängige Form der Ortskodierung beschrieben: Der linear ansteigende Schichtselektionsgradient G_z wird dem Magnetfeld B_0 überlagert, sodass lokale Magnetfelder entlang der z-Achse mit ansteigender Larmorfrequenz entstehen und bei jedem applizierten Hochfrequenzimpuls nur eine bestimmte Schicht an einer Position der z-Achse mit derselben Larmorfrequenz angeregt wird. Zur weiteren Bildkodierung wird innerhalb einer Schicht ein linear ansteigender Phasenkodiergradient entlang der y-Achse kurzzeitig zwischen Anregung und Datenauslese appliziert, sodass die Spins positionsabhängig in ihrer Phase verschoben und entlang dieser Achse lokalisierbar werden. Mit Hilfe des Frequenzkodiergradienten oder Read-Out-Gradienten wird entlang der x-Achse ein ansteigendes Magnetfeld während der Bildauslese angelegt, damit ist die Larmorfrequenz während der Signalauslese abhängig von der Position entlang dieser Achse. Das MR-Signal besteht somit aus einem Frequenzspektrum. Zur Gewinnung eines Bildes müssen viele Messungen mit unterschiedlich starken Phasenkodiergradienten vorgenommen werden. Die Daten werden im sogenannten k-Raum hinterlegt und mit Hilfe der Fourier-Transformation zu einem Bild berechnet (18, 21, 22). Das Verfahren kann sowohl ein zweidimensionales als auch bei weiterer Phasenkodierung entlang der z-Achse ein dreidimensionales Bild erzeugen (21).

3.2.4 Aufbau des MRT-Gerätes

Das MRT-Gerät besteht aus verschiedenen Komponenten. Ein supraleitender Magnet erzeugt ein stationäres Magnetfeld B_0 , das derzeit in der klinischen Routine bis zu 3 Tesla stark ist. Der Ausgleichprozess von Inhomogenitäten des Magnetfeldes wird *Shimming* genannt. Dies geschieht entweder durch Korrekturspulen oder Gradientenspulen (aktives

shimming) oder magnetische Eisenteile (passives *shimming*), die ein eigenes Magnetfeld erzeugen und somit das Hauptfeld überlagern. Inhomogenitäten werden somit ausgeglichen. Die drei Gradientenspulen erstellen Gradienten in x-, y- und z-Richtung. Sie dienen der Schichtauswahl und zur Ortskodierung. Das Hochfrequenzsystem besteht aus einer Sende- und Empfängerspule, einem Signalformgenerator und einem Hochfrequenzverstärker (18, 21, 22). Durch dieses System wird das Hochfrequenzsignal erzeugt, ausgesendet und das gebildete MR-Signal empfangen (22). Die im Zentrum des k-Raums gespeicherten Daten geben den Bildkontrast und in der Peripherie vor allem die Rauminformation wieder (21).

3.3 MRT-Sequenzen

3.3.1 Spinecho

Nach der Anregung und dem damit verbundenen Aufbau der transversalen Magnetisierung dephasiert das Spinsensemble aufgrund von statistischer Magnetfeldinhomogenitäten und Spin-Spin-Wechselwirkungen. Es kommt zur Abnahme des Signals. Um abermals ein Signal zu erzeugen, gibt es mehrere Verfahren, die Dephasierung der Spins wieder aufzuheben und ein Signal in Form eines Echos zu generieren. SE-Sequenzen verwenden einen üblicherweise 90° -Hochfrequenzanregungsimpuls, der die gesamte longitudinale Magnetisierung in transversale Magnetisierung umwandelt und anschließend mit einem 180° -Hochfrequenzinversionsimpuls das Echo erzeugt (22). Durch Magnetfeldinhomogenitäten rotieren einige Spins schneller als andere und sind somit gemäß ihrer Larmorfrequenz entlang ihrer Rotationsachse sortiert. Der 180° -Hochfrequenzinversionsimpuls invertiert die Phase der Spins, was zur Folge hat, dass die langsamer rotierenden Spins sich an erster Stelle befinden und die schnellsten an letzter Stelle. Durch weiterhin bestehende Magnetfeldinhomogenitäten rotieren die Spins unterschiedlich schnell und erzeugen zur Echozeit ein Echo. Die Signalreduktion erfolgt überwiegend durch Spin-Spin-Wechselwirkungen (18, 21, 22). Das entstandene Signal nennt man Spinecho (SE) (18). Abhängig von TR und TE können SE-Sequenzen mit T1-, T2- und Protonendichte-Wichtung akquiriert werden. Ein Nachteil der SE-Sequenzen ist die lange Untersuchungszeit. Die Untersuchungszeit der SE-Sequenzen lässt sich verkürzen, indem mehrere Echos pro TR akquiriert werden. Diese Sequenzen werden *Fast Spin Echo* (FSE) bzw. *Turbo Spin Echo* (TSE) genannt (18, 21, 22). FSE-Sequenzen können sowohl für die 2D- als auch 3D-Bildgebung verwendet werden. Da 3D-

Turbospinechos mehrere 180° -Hochfrequenzimpulse mit geringem zeitlichen Abstand benutzen, kann es zu einer problematisch hohen Leistungsübertragung auf den Patienten kommen (18). Um die spezifische Absorptionsrate zu reduzieren, wurden FSE-Sequenzen mit variablem Flipwinkel entwickelt. Eine davon wird unter dem Namen NATIVE SPACE-MRA vertrieben. (18, 21, 22). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die NATIVE SPACE-Technik für die kontrastmittelfreie 3D-MRA verwendet (3D-FSE-MRA, Abschnitt 3.2.5).

3.3.2 Gradientenecho (GRE)

Bei GRE-Sequenzen wird in der Regel ein Hochfrequenzimpuls mit einem Anregungswinkel unter 90° verwendet. Das Echo wird mit Hilfe eines bipolaren Frequenzkodiergradienten erzeugt. Hierbei werden die Spinensembles zunächst durch einen Dephasiergradienten entlang der Frequenzkodierungsachse mit negativer Polarität dephasiert. Anschließend werden die Spins durch einen Frequenzkodiergradienten mit positiver Polarität rephasiert. Zum Zeitpunkt TE sind die Spinensembles in Phase und es bildet sich ein Echo. Im Gegensatz zu SE-Sequenzen wird die Phase der Spins nicht durch einen 180° -Hochfrequenzimpuls invertiert. Entsprechend werden lokale Magnetfeldinhomogenitäten nicht ausgeglichen und das Signal fällt nach dem Anregungsimpuls mit $T2^*$ ab (18, 21, 22). Mit Hilfe von GRE-Sequenzen können sehr kurze TR und TE erreicht werden. (18, 21, 22). Wird die TR sehr kurz gewählt ($TR < T2$), bleibt der longitudinalen Magnetisierung nur wenig Zeit zu relaxieren. Nach einigen Anregungen stellt sich ein Gleichgewichtszustand ein, bei dem jeder neue RF-Impuls genauso viel transversale Magnetisierung erzeugt, wie zwischen den Impulsen abgebaut wird. Dieser Zustand wird als *Steady-State* bezeichnet und erzeugt ein gleichbleibend starkes Signal (22). Außerdem erfolgt bei Sequenzen mit kurzem TR keine vollständige Dephasierung der transversalen Magnetisierung. Der nicht dephasierte Anteil der transversalen Magnetisierung kann entweder mit Hilfe von Gradienten vollständig dephasiert werden (gespoilte GRE-Sequenzen) oder zum MR-Signal beitragen (ungespoilte GRE-Sequenzen) und dadurch die Wichtung des Signals verändern (18, 21, 22).

3.3.3 Gespoilte GRE-Sequenzen

Bei gespoilten GRE-Sequenzen wird die residuale transversale Magnetisierung durch Dephasierungsgradienten oder einem Hochfrequenzimpuls mit unterschiedlicher Phase

genullt (18). Das Signal der gespoilten GRE-Sequenzen basiert somit nur auf der Anregung innerhalb einer TR. Meist werden die gespoilten GRE-Sequenzen mit sehr kurzen TR akquiriert und sind somit T1 gewichtet (22). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden gespoilte GRE-Sequenzen für die CE-MRA verwendet (Abschnitt 3.2.6) (60, 63). Zu den vielen weiteren Einsatzmöglichkeiten von GRE-Sequenzen zählt auch die kontrastmittelfreie MRA mit der sogenannten TOF-MRA (18). Diese hat sich jedoch nicht für die Becken-Bein-Angiographie etablieren können (24).

3.3.4 Balanced Steady-State-Free-Precession-Sequenzen

Die bSSFP gehört zur Familie der GRE-Sequenzen. Bei der bSSFP werden alle Gradienten ausbalanciert, d.h. durch Gradienten mit entgegengesetzter Polarität kompensiert (Zeitintegral über alle Gradienten innerhalb einer TRs = 0). Die transversale Magnetisierung ist somit zu Beginn und am Ende der TR annähernd konstant, d.h., die Dephasierung kommt nur durch Feldinhomogenitäten zustande (18, 22, 62). Der Hochfrequenzanregungsimpuls einer bSSFP wirkt sowohl als Anregungsimpuls – er kippt einen Teil der longitudinalen Magnetisierung in die transversale Ebene - als auch als Inversionsimpuls - er wandelt einen Teil der transversalen Magnetisierung in longitudinale Magnetisierung um (22, 64). Das Signal einer bSSFP hat somit eine GRE- und SE-Komponente, wodurch ein außergewöhnlicher T1/T2 Kontrast entsteht (18, 22, 28). Dieser ermöglicht unter anderem eine signalreiche Darstellung des Blutes ohne Kontrastmittelgabe. Durch die Überlagerung der verschiedenen Echoskomponenten ist die bSSFP jedoch sehr anfällig für Magnetfeldinhomogenitäten. Bei der bSSFP sollte das durch die Magnetfeldinhomogenitäten erzeugte Frequenzspektrum kleiner als $1/TR$ sein, damit keine Auslöschungsartefakte auftreten. Da das Frequenzspektrum mit der Stärke des Magnetfeldes ansteigt, ist die bSSFP bei höheren Feldstärken (≥ 3 Tesla) eine technische Herausforderung und ein optimales Shimming unerlässlich (18, 22). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die bSSFP-Technik für die kontrastmittelfreie 2D-MRA verwendet (2D-bSSFP-MRA, QISS-MRA; Abschnitt 3.2.4).

3.4 MRA

3.4.1 Kontrastmittelverstärkte MRA (CE-MRA)

Die CE-MRA erfolgt unter Verwendung von intravenösen paramagnetischen oder superparamagnetischen Kontrastmitteln. Der angiographische Effekt der Kontrastmittel basiert auf der Verkürzung der T1-Relaxationszeit des Blutes (22, 61). In der klinischen

Routine werden derzeit nur Gadoliniumchelate verwendet, die zur Gruppe der paramagnetischen Kontrastmitteln gehören (59). Die MR-Bildgebung erfolgt hierbei in der Regel mit gespoilten GRE-Sequenzen. Für eine spätere Bildsubtraktion werden vor der Gabe des Kontrastmittels Nativbilder erzeugt (61). Entscheidend für die CE-MRA ist die Synchronisierung von Kontrastmittelgabe und Datenakquisition. Für eine optimale arterielle CE-MRA muss der Kontrastmittelbolus zum Zeitpunkt der Datenakquisition die Arterien im *Field of View* (FOV) passieren. Ein hoher Bildkontrast wird erreicht, wenn die maximale Kontrastmittelkonzentration zum Zeitpunkt der Aufnahme der zentralen k-Raum-Zeilen vorliegt. Bei einer zu frühen Messung befindet sich kein und bei einer zu späten befindet sich zu wenig Kontrastmittel in den Arterien. Wenn sich Kontrastmittel in den Venen befindet, kommt es zu einer venösen Überlagerung des Bildes. Um dies zu vermeiden, ist eine Bestimmung der Transitzeit des Kontrastmittels mittels Testbolus oder sind Messungen unmittelbar vor der MRA-Sequenz (Sure Start) notwendig. Ein zusätzlicher Messparameter ist die Akquisitionszeit einer CE-MRA-Sequenz, die u. a. durch die Zeit zwischen der arteriellen und venösen Kontrastmittelanreicherung bestimmt ist. Bei der *multi-station* CE-MRA, bei der die Bildakquirierung in einzelnen Schritten, sogenannten *stations*, erfolgt, stehen sowohl die Einzel- als auch die Doppelinjektionsstrategien zur Auswahl. Bei der schnellen und einfachen Einzelinjektion werden alle Positionen aufeinander gemessen. Dabei kommt es nicht immer zu einer optimalen zeitlichen Abstimmung. Dies funktioniert besser bei der Doppelinjektion, bei der zwei Injektionen aufgeteilt werden. Dadurch wird das Verfahren aber zeitaufwendiger (18, 61). Alternativ kann die CE-MRA mit einer Einzelinjektion und kontinuierlicher Tischverschiebung durchgeführt werden (*continuous table movement* CE-MRA; CTM-MRA (18). Ein zusätzliches CE-MRA-Verfahren ist die zeitaufgelöste MRA (*time-resolved* CE-MRA, TR-MRA). Bei ihr wird eine Serie an 3D-Datensätzen aufgenommen. Sie zeichnet sich durch eine kurze Messzeit pro 3D-Datensatz aus. Dies wird dadurch erreicht, dass der k-Raum in zwei Bereiche eingeteilt wird und diese zu unterschiedlichen Zeitpunkten abgetastet werden. Die TR-MRA benötigt nur eine geringe Kontrastmitteldosis und kann sowohl den arteriellen als auch den venösen Fluss dynamisch darstellen. Dieses Verfahren kann prinzipiell für alle Gefäßsysteme außer für die Koronarien benutzt werden (18).

3.4.2 Kontrastmittelfreie MRA

Zur Erzeugung eines Gefäßkontrastes ohne Kontrastmittel gibt es unterschiedliche Verfahren. Zu erwähnen sind die TOF-, die Phasenkontrast (PC)-, die 3D-FSE- und die 2D-bSSFP-MRA. Bei der TOF-MRA handelt es sich um eine GRE-Sequenz. Sie basiert auf den Signalunterschied zwischen Spins des einströmenden Blutes und den gesättigten stationären Spins in der Messebene (*In-plane* Spins), auch *Inflow*-Effekt genannt (24, 28). Die PC-MRA erstellt einen Gefäßkontrast ohne Kontrastmittel durch Gradientenfelder, welche den bewegten Spins eine zusätzliche geschwindigkeits- und richtungsabhängige Phaseninformation geben. Bei stationären Spins kommt es zu keiner zusätzlichen Phaseninformation. Es werden zwei Bilder mit und ohne zusätzlichen Gradientenfeldern generiert und voneinander subtrahiert, wodurch ein Bild der Gefäße generiert werden kann (61). Die TOF-MRA und die PC-MRA werden heutzutage vor allem zur Darstellung von intrakraniellen Gefäßen genutzt (18, 24). Sowohl die TOF-MRA als auch die PC-MRA weisen lange Akquisitionszeiten auf, weshalb sie sich zur Darstellung von peripheren Gefäßen in der klinischen Routine nicht etablieren konnten (18, 24, 61). Bei der 3D-FSE-MRA werden zwei Datensätze zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Herzzyklus mithilfe einer FSE-Sequenz generiert und voneinander subtrahiert. So kommt es zu einer rein arteriellen Darstellung (24, 28). Eine genaue Ausführung des Verfahrens findet sich im Methodenteil 4.2.5. Durch technische Erneuerungen, wie den nicht selektiven Refokussierungsimpuls, ist es möglich, das Akquisitionsfenster zu verkürzen, sodass der schnelle und langsame Blutfluss besser diskriminiert und der T2-Einfluss verringert werden kann. Die Verwendung von Spoilergradienten führt zu einer höheren Flusssensitivität, da auch bewegende Magnetisierungsanteile dephasiert werden können. Eine hohe örtliche Auflösung wird durch eine parallel zur Blutflussrichtung gewählten Schichtführung erreicht (28). Als häufige Fehlerquellen gelten Bewegungsartefakte, Arrhythmien, fehlerhafte Einstellung der Sequenzparameter und komplexe Flussprofile bei Stenosen oder Okklusionen (24, 28, 29, 32, 33, 65). Bei der 2D-bSSF-MRA wird ein Datensatz während der Diastole mit einer speziellen GRE-Sequenz (bSSFP) generiert, die ein intrinsisches Blutsignal hat. Durch den Einsatz von Sättigungsimpulsen kann das venöse Signal und das Hintergrundsignal unterdrückt werden, wodurch ein arterielles Bild generiert wird. Die entsprechende 2D-bSSFP-MRA wird als QISS-MRA bezeichnet und im Methodenteil 4.2.4. näher erläutert. Bei der QISS-MRA handelt es sich um eine kontrastmittelfreie Technik, die sehr robust gegenüber

verschiedenen Flussprofilen ist (26, 66). Ihre Vorteile bestehen in der einfachen Kalibrierung und Wiederholbarkeit. Eine Limitation der QISS-MRA ist ihre mangelhafte Sensitivität bei retrogradem Blutfluss und bei der Darstellung von horizontal orientierten Gefäßen (29).

4 Material und Methoden

Die Genehmigung zu diesem Studienvorhaben wurde von der internen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Charité Universitätsmedizin Berlin erteilt. Die Nummer des Ethikvotums lautet EA1_190_11. Die prospektive Studie wurde im Zeitraum vom 16.1.2012 bis zum 18.7.2013 von Studienärzten der Charité am Imaging Science Institut - Charité (Private-Public-Partnership der Charité, Siemens AG, und Bayer Healthcare AG) durchgeführt. Die Teilnahme war für die Patienten freiwillig und wurde nicht vergütet. Jeder Teilnehmer wurde sowohl schriftlich als auch von einem Studienarzt vorab über den Ablauf und den Zweck der Studie aufgeklärt. Von jedem Teilnehmer wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Alle Untersuchungen fanden im Imaging Science Institut - Charité, Robert-Koch-Platz 7 in Berlin statt.

4.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten mit pAVK eingeschlossen, die entweder eine klinische Indikation für eine CE-MRA der Becken-Bein-Gefäße hatten, eine Indikation für eine DSA der Becken-Bein-Gefäße oder die innerhalb der vorangegangenen drei Monate eine DSA der Becken-Bein-Gefäße erhalten haben. Die Patienten mussten in der Lage sein, der Studienteilnahme zuzustimmen bzw. sie abzulehnen. Vor jeder Untersuchung wurde eine Einverständniserklärung vom Patienten unterzeichnet. Aus der Studie ausgeschlossen wurden schwangere Frauen, Minderjährige, Patienten mit allgemeinen Kontraindikationen für das MRT-Gerät (Patienten mit einem Herzschrittmacher, Patienten mit einem nicht für das MRT-Gerät zugelassenem Metallimplantat, Patienten mit Klaustrophobie) und Patienten mit einer GFR $< 30\text{ml/min/1,73m}^2$. Die GFR wurde mit Hilfe des aktuellen Serumkreatininwertes errechnet, der nicht älter als vier Wochen sein durfte. Die Patienten konnten zu jedem Zeitpunkt ihre Einverständniserklärung ohne Begründung zurückziehen und somit die Untersuchung beenden. Es bestand zu jedem Zeitpunkt der MRT-Untersuchung Sicht- und Hörkontakt zu den Patienten. Veränderungen ihres Befindens konnten so sofort wahrgenommen werden. Außerdem hatten die Patienten im MRT-Gerät die Möglichkeit, über einen Notfallknopf jederzeit ein Notsignal abzusetzen und damit die Untersuchung sofort zu beenden. Falls sich vor oder während der Untersuchung ein Ausschlusskriterium entwickelte, wurde die Untersuchung unverzüglich beendet.

4.2 MRA

Nach Ausschluss aller Kontraindikationen erfolgte die MRA-Untersuchung der Becken-Bein-Gefäße. Die Reihenfolge (#1-#12), in der die MRA-Sequenzen akquiriert wurden, und deren Nummerierung für das weitere Verständnis finden sich in Abbildung 2 wieder. Die einzelnen Sequenzen werden in den nachfolgenden Kapiteln beschrieben.

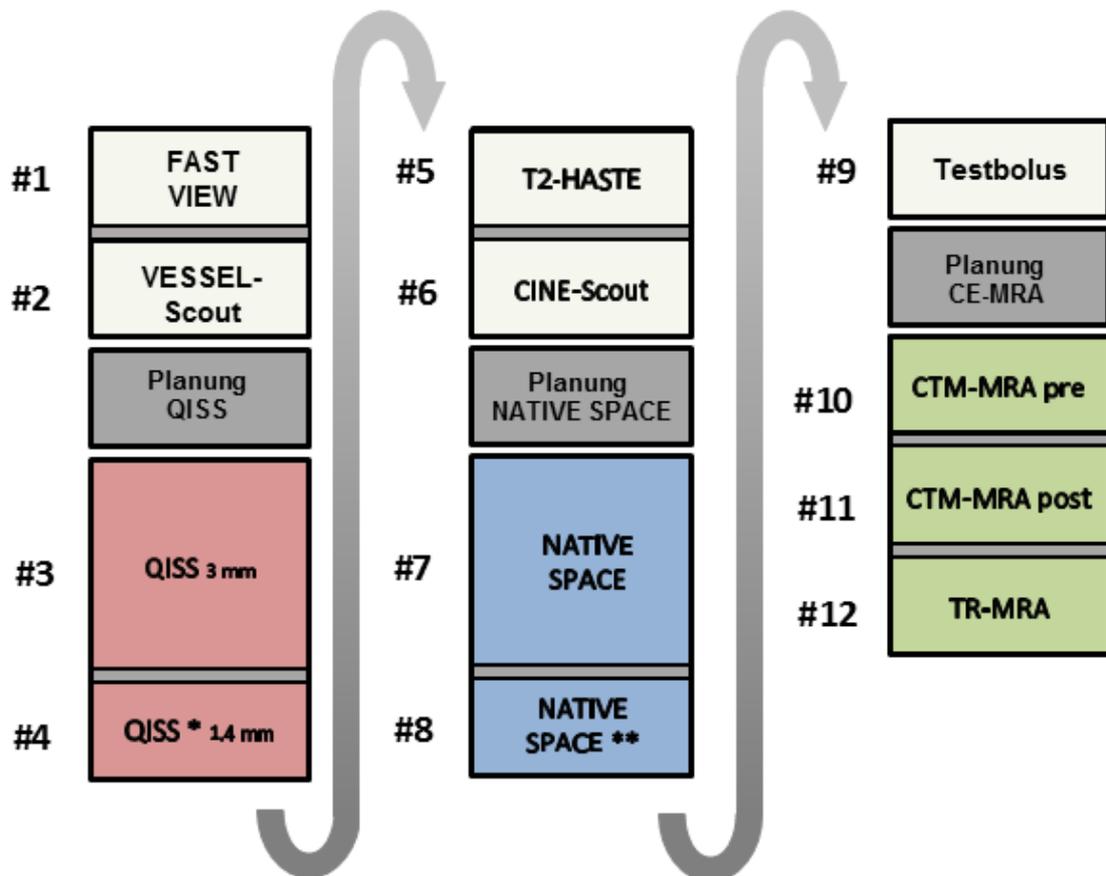


Abbildung 2: Reihenfolge der einzelnen MRA-Sequenzen. Die verwendeten MR-Sequenzen sind entsprechend ihrer Abfolge durchnummeriert (#1 - #12). Die Sequenzen in hellgelb (#1-2, #5-6 und #9) sind zur Planung notwendige Scouts und Lokaliser. Die QISS-MRA ist aufgeteilt in Sequenzen mit 3 mm und 1,4 mm Schichtdicke. Die CE-MRA ist aufgeteilt in Prä- und Postkontrastmessungen sowie einer zeitaufgelösten MRA (CTM-MRA pre, CTM-MRA post und TR-MRA) * - Variable Anzahl an QISS 1,4 mm Blöcken (0-2); ** - Variable Anzahl von ergänzenden NATIVE SPACE Messungen (0-3) (Lauff M.-T., 2016, selbsterstellte Abbildung (2))

4.2.1 Patientenvorbereitung

Die Patienten wurden eingangs darauf hingewiesen, sich während der Untersuchung nicht zu bewegen und möglichst flach zu atmen. Ihnen wurde vor der Untersuchung ein peripherer intravenöser Zugang in die Armbeuge gelegt, welcher mit einem Kontrastmittel-Injektor verbunden wurde. Die Patienten wurden in Rückenlage mit den Füßen zuerst in das MRT-Gerät gelagert. Vor der Untersuchung wurden ihnen 4 EKG-

Elektroden zur Extremitätenableitung aufgeklebt und mit einem EKG-Sensor für das MRT-Gerät verbunden.

4.2.2 Hardware und Software

Zur Bildgebung wurde ein Ganzkörper-Magnetresonanztomograph (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit einer Feldstärke von 3 Tesla benutzt. Zur Erfassung des MR-Signals zwei 18-Element-Body-Array-Matrix-Spulen für das Abdomen und für das Becken, eine spezielle 36-Element-Periperal-Angiography-Matrix-Spule für die peripheren Gefäße und eine im Untersuchungstisch integrierte 32-Element-Spine-Array-Spule. Das im MRT-Gerät integrierte EKG-System registrierte das EKG-Signal und wurde zur Triggerung der Bildgebung eingesetzt. Die Software Version VE11 mit automatischer Spulenwahl und der Möglichkeit zur Inline Composing kam zur Anwendung.

4.2.3 Localizer und Scouts

Für die Planung der einzelnen MRA-Sequenzen kamen unterschiedliche Localizer und Scouts zum Einsatz. Die Abbildung 3 zeigt beispielhaft die Schnittebenen der Localizer und Scouts. Alle Sequenzen wurden mit einem multiplanaren 2D-GRE Localizer namens FAST VIEW geplant. Für die Planung der NATIVE SPACE-MRA und der CE-MRA

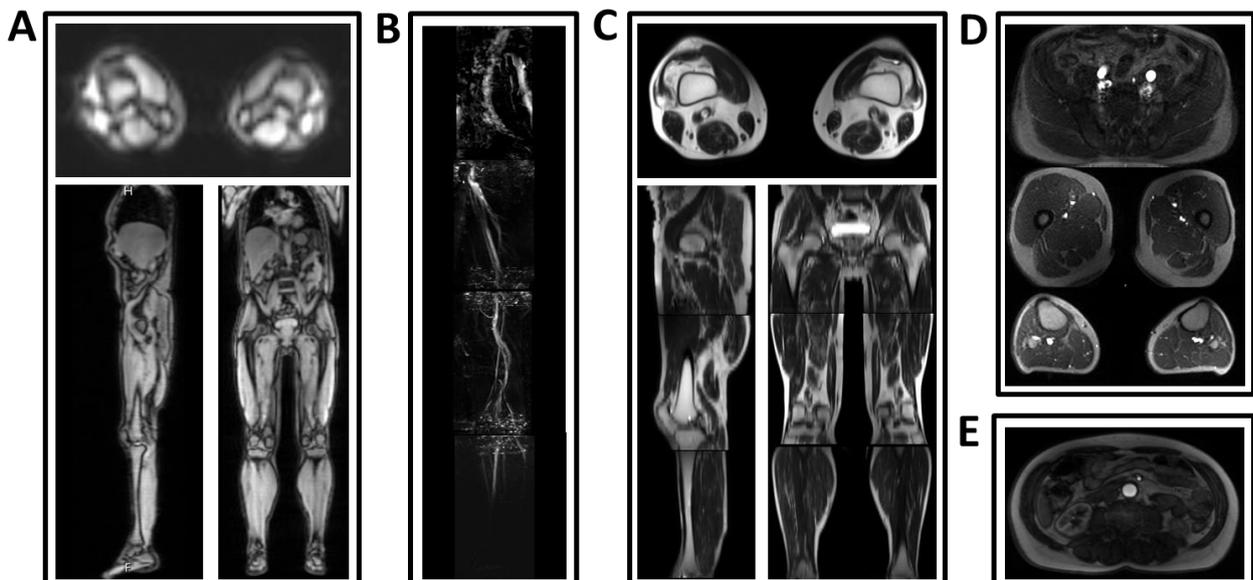


Abbildung 3: Abbildung der Schnittebenen der Localizer und Scouts (A) multiplanarer FAST VIEW-Localizer, (B) 3D-VESSEL-Scout in sagittaler Maximumintensitätsprojektionen-Ansicht (C) axialer 2D T2-HASTE-Scout mit koronaler und sagittaler 2D-CINE-SCOUT auf Höhe der A. iliaca communis, A. femoralis communis und A. poplitea, (E) Testbolus auf Höhe der A. abdominalis (Lauff M.-T., 2016, selbsterstellte Abbildung (2))

erfolgte zusätzlich ein 3D-PC-GRE VESSEL-Scout. Die NATIVE SPACE-MRA benötigte zur Bestimmung der Triggerverzögerungszeit (TD, Trigger Delay) einen 2D-CINE-Scout, der wiederum einen T2-HASTE-Localizer zur Planung benutzte. Vor der Durchführung einer CE-MRA war die Bestimmung der Kreislaufzeit anhand eines Testbolus (2D-GRE Scout) notwendig. Die Parameter für diese Sequenzen sind in der folgenden Tabelle 2 aufgelistet und die Abbildung 4 gibt eine Übersicht über den Workflow der einzelnen MRA-Techniken:

Tabelle 2: Sequenzparameter für den FAST VIEW-Localizer, VESSEL-Scout, T2-HASTE- Scout und 2D-CINE-Scout; FOV – Sichtfeld, TR – Repetitionszeit, TE - Echozeit, TA – Akquisitionszeit

	FAST VIEW	VESSEL Scout	T2-HASTE	2D-CINE Scout	Testbolus
FOV (mm)	480x420	350x159	360x360	400x200	400x400
Voxel Größe (mm ³)	5 x 7,6 x 5	1,4 x 5,2 x 200	1,1 x 1,1 x 7	1,6 x 1,6 x 6	2,1 x 1,6 x 20
TR (ms)	2,56	25	1000	28	53
TE (ms)	1,44	8,4	93	3,2	1,6
Flipwinkel (°)	10	10	120	70	25
GRAPPA-Beschleunigungsfaktor	2	2	2	2	Off
Partial Fourier	6/8	6/8	5/8	off	6/8
Schichtdicke (mm)	5	200 / 360	7	6	20
Schichten	151	1	39	47 x 1	120 x 1
Schichtblöcke	(42mm/s)	4	3	3	1
TA (min)	0:32	0:16 / 0:33 / 0:44 / 0:30	3 x 0:40	3 x 0:26	2:00

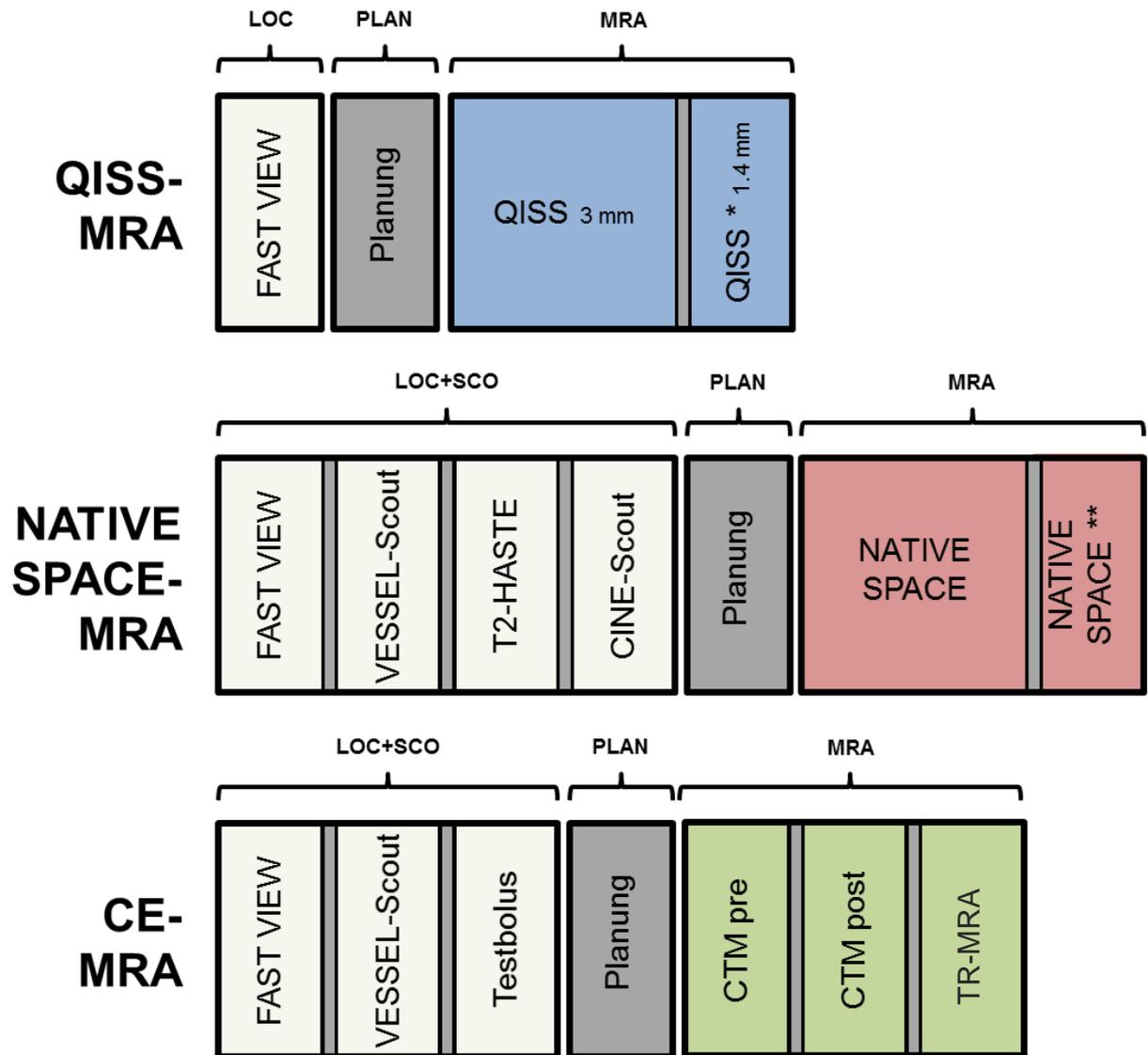


Abbildung 4: Workflow der einzelnen MRA-Techniken (QISS, NATIVE SPACE, CE-MRA); LOC - Localizer, SCO – Scouts, PLAN - Planung, MRA – MRA-Sequenz; * - Variable Anzahl von QISS 1.4 mm Messungen (0 – 2), ** - Variable Anzahl von ergänzenden NATIVE SPACE Messungen (0 – 3), CTM pre – Continuous table movement Bildakquirierung vor der KM-Injektion, CTM post-Continuous table movement Bildakquirierung nach der KM-Injektion (Lauff M.-T., 2016, selbsterstellte Abbildung (2))

4.2.4 QISS-MRA

Die kontrastmittelfreie QISS-MRA ist eine axiale EKG-getriggerte 2D-bSSFP-MRA mit Bilddatenakquisition in der Diastole (26). Der Workflow der QISS-MRA ist in Abbildung 4 dargestellt. Anhand des FAST VIEW-Localizers erfolgte die Positionierung der Messblöcke zur Abdeckung der gesamten Becken-Bein-Achse. Abhängig von der Größe des Patienten wurden hierfür 6 bis 8 Blöcke à 70 Schichten bei einer Schichtdicke von 3 mm und Überlappung von 0,6 mm benötigt. Im Rahmen der Studienmessung hatte der Radiologe die Möglichkeit, zusätzliche hochaufgelöste QISS-MRA (*High Resolution QISS*, HR-QISS) mit einer Schichtdicke von 1,4 mm und einer Überlappung von 0,3 mm auf Höhe der Femoralisgabel und dem Abgang der A. tibialis anterior durchzuführen. Bei der Planung der QISS-MRA und der HR-QISS-MRA war keine Anpassung von Sequenzparametern nötig. Sie wurden mit einem konstanten TD von 100 ms nach der R-Zacke und einem fixen Ruheintervall (QI, *Quiescent-Intervall*) von 226 ms akquiriert. Ein schichtselektiver Sättigungshochfrequenzimpuls wird vor der Bildakquirierung auf die Abbildungsschicht appliziert, um die Längsmagnetisierung dieses Gewebes innerhalb der Schicht auf Null zu setzen. Dann wird kaudal der auszulesenden Schicht ein Vorsättigungshochfrequenzimpuls appliziert, um das Signal des venösen Rückstroms, welcher in diese Schicht retrograd eintritt, zu unterdrücken. Auf diese Vorbereitungsphase folgt im Moment des maximalen systolischen Rückstroms das namensgebende Ruheintervall, in welchem keine Anregung durch eine Radiofrequenz stattfindet. Vor der Bildakquirierung wird ein frequenzselektiver Fettsättigung-RF-Impuls appliziert, um das Hintergrundgewebe zu unterdrücken. Die Bildakquirierung erfolgt nun in der Diastole, nachdem das ungesättigte arterielle Blut in die auszulesende Schicht eingeströmt ist. Für die Akquirierung der QISS-MRA-Datensätze wurden die in Tabelle 3 aufgelisteten Untersuchungsparameter benutzt. Im Anschluss an die QISS-MRA Messung wurde eine automatische Maximumintensitätsprojektion (MIP)-Rekonstruktion und ein automatisches Composing durchgeführt.

Tabelle 3: Sequenzparameter für die QISS-MRA für 3 mm und 1,4 mm, FOV –Sichtfeld, TR – Repetitionszeit, TE – Echozeit, QI – Ruheintervall, TD – Trigger delay, TA – Akquisitionszeit, HF - Herzfrequenz

	3 mm QISS-MRA	1,4 mm QISS-MRA
FOV (mm)	400x260	400x260
Voxel Größe (mm ³)	1x1x3	1x1x1,4
TR (ms)	4,1	4,5
TE (ms)	1,74	2,42
Flipwinkel (°)	50-120	102
GRAPPA – Beschleunigungsfaktor	2	2
Länge des QI (ms)	226	226
TD (ms)	100	100
Partial Fourier	5/8	5/8
Schichtdicke	3,0 mm mit 0,6 mm Überlappung	1,4 mm mit 0,28mm Überlappung
Schichten	70	80
Schichtblöcke	6-8	1
TA bei HF 70/min (min)	1:00	1:08

4.2.5 NATIVE SPACE-MRA

Die NATIVE SPACE-MRA ist eine koronale EKG-getriggerte 3D-TSE-MRA (33). Bei dieser Sequenz wird die Fluss-Auslöschung (*flow void*), die bei Spin-Echo-Bildgebung in den Arterien auftritt, zu Nutze gemacht. Die Signalstärke von fließendem Blut nimmt bei TSE-basierenden Sequenzen bei Zunahme der Geschwindigkeit ab. Die erste Akquisition findet zum Zeitpunkt des schnellsten Blutflusses, der Systole, statt. Die Arterien stellen sich dementsprechend hypointens dar. In den Venen bleibt der Blutfluss sowohl in der Diastole als auch in der Systole gleich langsam, sodass in der Systole nur die Venen hyperintens abgebildet werden. In der Diastole wird ein zweiter Datensatz akquiriert, in der sowohl Venen als auch Arterien durch ihre annähernd gleiche Flussgeschwindigkeit

hyperintens dargestellt werden. Diese beiden Datensätze werden voneinander subtrahiert. So entsteht ein Angiogramm der arteriellen Vaskularität. Der Workflow einer NATIVE SPACE-MRA ist in Abbildung 4 dargestellt. Anhand des FAST VIEW-Localizers und des VESSEL-Scouts erfolgte die Positionierung von 3 koronalen Messblöcken à 88 Schichten zur Abdeckung der gesamten Becken-Bein-Achse. Vor Durchführung der NATIVE SPACE-MRA ist die Bestimmung der TD-Zeit anhand eines EKG-getriggerten 2D-CINE-Scouts notwendig, welcher auf Höhe der A. iliaca communis, der A. femoralis communis und der A. poplitea gemessen wurde. Die TD-Zeit wurde mit Hilfe einer *Mean Curve* Auswertung bestimmt. Die Positionierung des 2D-CINE-SCOUT erfolgte anhand des T2-HASTE-Localizers. Im Anschluss an die NATIVE SPACE-MRA Messung wurde eine automatische MIP Rekonstruktion und ein automatisches Composing durchgeführt. Der untersuchende Radiologe hatte die Möglichkeit, einzelne NATIVE SPACE-MRA Messblöcke wiederholt zu messen, wenn durch die Änderung der TDs eine optimierte Bildgebung zu erwarten war (28, 61, 65, 67). Für die Studie wurden folgende Untersuchungsparameter der NATIVE SPACE-MRA benutzt, die in Tabelle 4 zusammengefasst sind:

Tabelle 4: Sequenzparameter für die NATIVE SPACE-MRA, FOV – Sichtfeld, TR – Repetitionszeit, TE – Echozeit, TD – Trigger delay, TA – Akquisitionszeit, HF - Herzfrequenz

NATIVE SPACE-MRA	
FOV (mm)	404 x 380 mm
Voxel Größe (mm ³)	1 x 1 x 1 mm
TR (ms)	450 ms
TE (ms)	81 ms
Flipwinkel (°)	variabel
GRAPPA-Beschleunigungsfaktor	4
TD (ms)	variabel (0 - 300ms)
Partial Fourier	6/8
Interpolierte Schichtdicke (mm)	1
Schichten	88
Schichtblöcke	3
TA bei HF 70/min (min)	5:00

4.2.6 Kontrastmittelverstärkte MRA

Die CE-MRA wurde als Kombination einer statischen 3D-GRE-MRA mit kontinuierlichem Tischvorschub (CTM-MRA) und einer zeitaufgelösten MRA (TR-MRA) des Unterschenkels durchgeführt. Der Workflow einer CE-MRA Untersuchung ist in Abb. 4 dargestellt. Anhand des FAST VIEW-Localizers und des VESSEL-Scouts erfolgte die Positionierung der koronalen Messblöcke zur Abdeckung der gesamten Becken-Bein-Achse bei der CTM-MRA und zur Abdeckung des Unterschenkels bei der TR-MRA. Vor Durchführung der CTM-MRA war die Bestimmung der Kreislaufzeit anhand eines Testbolus notwendig. Hierzu erfolgte die intravenöse Applikation von 1 ml Gadobutrol (Gadovist®, Bayer Healthcare, Berlin, Germany). Die Bestimmung der Kreislaufzeit erfolgte mit Hilfe einer *Mean Curve* Auswertung. Die CTM-MRA wurde vor und nach der Kontrastmittelgabe gemessen, wobei eine Kontrastmitteldosis von 0.1 ml/kg

Körpergewicht Gadobutrol (Flussrate von 1 ml/s) mit anschließender Kochsalzspülung (40 ml, Flussrate von 1 ml/s) verwendet wurde. Im Anschluss an die CTM-MRA Messung erfolgte eine automatische Subtraktion mit Erstellung eines Angiograms sowie einer automatischen MIP Rekonstruktion. Ergänzend zur CTM-MRA erfolgte die TR-MRA namens TWIST (*Time-resolved angiography With Interleaved Stochastic Trajectories*, Siemens Healthcare) des Unterschenkels mit Applikation von 2-4 ml Gadobutrol (Flussrate von 1 ml/s). Sie dient zur detaillierteren Darstellung und Beurteilung der Gefäßabschnitte des Unterschenkels. Die Akquisition erfolgt über mehrere sukzessive Phasenbilder während der arteriellen Kontrastmittelpassage der Unterschenkel. Im Anschluss an die TR-MRA Messung erfolgte eine automatische Subtraktion zur Erstellung eines Angiograms sowie eine automatische MIP Rekonstruktion. Folgende Untersuchungsparameter wurden bei der CE-MRA und der TR-MRA (Tabelle 5) benutzt:

Tabelle 5: Sequenzparameter für die CE-MRA mit kontinuierlichem Tischvorschub (CTM-MTA) und zeitaufgelöster CE-MRA (TR-MRA), FOV – Sichtfeld, TR – Repetitionszeit, TE – Echozeit TA – Akquisitionszeit

	CT-MRA	TR-MRA
FOV (mm)	400 x 1218	400 x 260
Voxel Größe (mm ³)	1 x 1 x 1,6 1 x 1 x 1 (interpolierte Voxelgröße)	1.0x 1.0 x 1.0
TR (ms)	2,63	3,0
TE (ms)	1,02	1,12
Flipwinkel (°)	19	30
GRAPPA-Beschleunigungsfaktor	4	4
Partial Fourier	6/8	6/8
Schichtdicke (mm)	1	1
Schichten	144	80
TA (min)	1:20	1:20

4.3 Auswertung der Bildqualität und diagnostische Performance

Zur Auswertung der Becken-Bein-Arterien wurden 29 Segmente pro Patient analysiert: 1. Aorta abdominalis, 2. rechte und 3. linke A. iliaca communis (AIC), 4. rechte und 5. linke A iliaca externa (AIE), 6. rechte und 7. linke A. femoralis comunis (AFC), 8. rechte und 9. linke A. femoralis profunda (AFP), 10. rechte und 11. linke proximale A. femoralis superficialis (AFS), 12. rechte und 13. linke distale A. femoralis superficialis (AFS), 14. rechte und 15. linke A. poplitea, 16. rechte und 17. linke proximale A. tibialis anterior (ATA), 18. rechter und 19. linker Truncus tibiofibularis (TTF), 20. rechte und 21. linke proximale A. tibialis posterior (ATP), 22. rechte und 23. linke proximale A. fibularis (AF), 24. rechte und 25. linke distale ATA, 26. rechte und 27. linke distale ATP, 28. rechte und 29. linke distale AF. Für die Analyse der Becken-Bein-Gefäße wurden alle 29 Segmente benutzt; für die Analyse der einzellenen Gefäßterritorien wurden folgende Einteilungen verwendet: Becken: Segmente 1 – 5; Oberschenkel: Segmente 6 - 15; Unterschenkel: Segmente 16 - 29.

Zwei Radiologen, die sechs und zehn Jahre Erfahrungen in der Auswertung von MRT-Bildern hatten, haben geblindet und unabhängig in randomisierter Reihenfolge die QISS-MRA und NATIVE SPACE-MRA ausgewertet. Die CE-MRA wurde ebenfalls geblindet in einem Consensus ausgewertet. Die Auswertung erfolgte an einer MMWP-Workstation (Siemens Healthcare, Erlangen) unter Verwendung einer herkömmlichen 3D-Rekonstruktionssoftware zur CE-MRA als Referenzstandard. Die Bildqualität wurde auf einer 5-Stufen-Likert-Skala von 0-4 bewertet: 0 – nicht-diagnostisch (Gefäßgrenzen nicht beurteilbar); 1 – schlechte Qualität (schlechtes Gefäß-Signal); 2 – ausreichende Qualität (mäßiges und inhomogenes Gefäß-Signal, leichte Unschärfe-Artefakte); 3 – gute Qualität (gutes und homogenes Gefäß-Signal, leichte Unschärfe-Artefakte); 4 – exzellente Qualität (sehr homogenes Gefäß-Signal, keine Unschärfe-Artefakte). Segmente mit einem Stent wurden aus der Studie ausgeschlossen. Zusätzlich erfasste einer der Reader den Grad an venöser Überlagerung am Unterschenkel anhand einer 4-Stufen-Likert-Skala von 0 – kein, 1 –mild: flau oder kurzstreckig sichtbar, aber nicht diagnostisch störend, 2 – moderat: deutlich sichtbar, aber nicht diagnostisch störend, 3 – schwer: deutlich mit diagnostischen Schwierigkeiten. Das Gradingssystem des *The American College of Radiology* wurde zur Beurteilung der Stenosen im Gefäßsystem benutzt (68). Das System lässt sich wie folgt einteilen: 0 – normal; 1 – minimale Stenose $\leq 50\%$; 2 –

eine Läsion mit einer Stenose $\geq 50\%$; 3 – mehr als eine Läsion mit einer Stenose $\geq 50\%$;
4 – Verschluss.

4.4 Zeitauswertung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden folgende Begriffe für die Zeitauswertung verwendet:

Akquisitionzeit (TA) einer MR-Sequenz: Diese gibt die Netto-Zeit einer MR-Sequenz für die Bilddatenakquisition wieder. Die TA ist für jede verwendete MR-Sequenz im Material- und Methodenteil angegeben (siehe Kapitel 3.2.3 – 3.2.6).

Untersuchungszeit einer MR-Sequenz bzw. einer Abfolge von MR-Sequenzen: Diese gibt die Brutto-Zeit wieder und beinhaltet die TA sowie die Zeiten für das Shimming, die Tischverschiebung und die Anpassung von Sequenzparametern.

Planungszeit: Die Zeit zur Planung des Untersuchungsablaufes der MRA-Sequenzen.

Gesamtuntersuchungszeit einer MRA-Technik: Diese entspricht der Summe aller Untersuchungszeiten der verwendeten MR-Sequenzen und der Planungszeit und wurde in der vorliegenden Arbeit bei jedem Patienten ermittelt.

Die Berechnung der Untersuchungszeit für die Localizer und die Scouts ($T_{\text{LOC_SCOUT}}$) und die MRA-Sequenzen (T_{MRA}) sowie die Planungszeit (T_{Plan}) wurde aus den DICOM-Header der entsprechenden MR-Sequenzen übernommen (die Nummerierungen sind der Abbildung 2 zu entnehmen). Für jede MR-Sequenz konnte der Startzeitpunkt (T_{Start}) und der Endzeitpunkt (T_{End}) abgelesen werden. Hierdurch wurden die Untersuchungszeiten für die QISS-MRA, NATIVE SPACE-MRA und CE-MRA wie folgt berechnet:

QISS-MRA:

$$T_{\text{LOC_SCOUT}} = T_{\text{End}\#1} - T_{\text{Start}\#1}$$

$$T_{\text{Plan}} = T_{\text{Start}\#3} - T_{\text{End}\#2}$$

$$T_{\text{MRA}} = T_{\text{End}\#4} - T_{\text{Start}\#3}$$

NATIVE SPACE:

$$T_{\text{LOC_SCOUT}} = (T_{\text{End\#2}} - T_{\text{Start\#1}}) + (T_{\text{End\#6}} - T_{\text{Start\#5}})$$

$$T_{\text{Plan}} = T_{\text{Start\#7}} - T_{\text{End\#6}}$$

$$T_{\text{MRA}} = T_{\text{End\#8}} - T_{\text{Start\#7}}$$

CE-MRA:

$$T_{\text{LOC_SCOUT}} = (T_{\text{End\#2}} - T_{\text{Start\#1}}) + (T_{\text{End\#9}} - T_{\text{Start\#9}})$$

$$T_{\text{Plan}} = T_{\text{Start\#10}} - T_{\text{End\#9}}$$

$$T_{\text{MRA}} = T_{\text{End\#12}} - T_{\text{Start\#10}}$$

Die Gesamtuntersuchungszeit T_{GESAMT} der QISS-MRA, der NATIVE SPACE-MRA und der CE-MRA wurde wie folgt berechnet:

$$T_{\text{GESAMT}} = T_{\text{LOC_SCOUT}} + T_{\text{PLAN}} + T_{\text{MRA}}$$

4.5 Statistische Analyse

Die Bildqualität wurde anhand der 5-Stufen-Likert-Skala erhoben. Ob ein statistischer Unterschied zwischen den Anteilen der Segmente, die als exzellent bis gut sowie nicht-diagnostisch bewertet wurden, der beiden Sequenzen vorlag, wurde mit Hilfe des McNemar-Testverfahrens überprüft. Anhand aller Segmente mit diagnostischer Bildqualität in der CE-MRA wurde die diagnostische Performance (diagnostische Genauigkeit, Sensitivität, Spezifität, positiver Prädiktionswert - PPW, negativer Prädiktionswert - NPW) der QISS-MRA und der NATIVE SPACE-MRA zur Detektion von nicht-signifikanten (<50%) versus signifikanten (50-100%) Stenosen unter Verwendung der CE-MRA als Referenzstandard berechnet. Die Werte sind als absolutes und prozentuales Zahlenverhältnis für jeden Reader als auch in medianer Auswertung beider Reader (*medians across reader*) mit einem 95%-Konfidenzintervall angegeben. Segmente, die in der CE-MRA als nicht-diagnostisch galten oder einen Stent besaßen, wurden aus der Bewertung zur diagnostischen Performance ausgeschlossen. Segmente, die in den kontrastmittelfreien Verfahren als nicht-diagnostisch bewertet wurden, sind als

falsch klassifiziert worden. Der Anteil an Segmenten, welche bei den kontrastmittelfreien Verfahren der Beurteilung des Schweregrades an Stenose mehr als 1 von der CE-MRA abwichen, wurden für jeden Reader berechnet und mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes verglichen. Alle Berechnungen basieren auf dem General Estimating Equations (GEE)-Verfahren.

Die Messzeiten sind als Median mit IQR (*Interquartil range*) angegeben. Die Stichproben wurden mit Hilfe einer visuellen Inspektion der QQ-Plots auf Normalverteilung überprüft, welche nicht vorlag. Ob es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gesamtmesszeit der QISS-, der NATIVE SPACE- und der CE-MRA gab, wurde durch den nicht parametrischen Friedman-Test überprüft. Da ein statistisch signifikanter Unterschied bestand, wurden die Gesamtmesszeiten paarweise mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben verglichen. Zur Neutralisierung des α -Fehlers wurde eine Bonferroni-Adjustierung des Testniveaus benutzt. Das adjustierte Signifikanzniveau lag bei $\alpha^* = \frac{0,05}{3} \approx 0,0167$.

Da sich die Gesamtmesszeit aus unterschiedlichen Komponenten ($T_{\text{LOC_SCOUT}}$, T_{PLAN} , T_{MRA}) zusammensetzt und sich zwei Verfahren signifikant voneinander unterscheiden, wurde eine explorative Datenanalyse der einzelnen Komponenten mit dem Friedman- und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Um auch hier die family-wise-error-rate zu kontrollieren, wurde die weniger konservative Bonferroni-Holm-Korrektur für die folgenden 12 Tests verwendet. Das adjustierte Signifikanzniveau lag bei $\alpha^* = 0,025$. Zur Durchführung aller Berechnungen wurden SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) SPSS (Version 23.0, SPSS Inc., Chicago, IL) und Excel 2016 verwendet.

5 Ergebnisse

5.1 Studienpopulation

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden in der Zeit vom 16.1.2012 bis zum 26.6.2013 49 Patienten rekrutiert. Die Abbildung 5 zeigt eine Übersicht über Rekrutierung. Zwei Patienten erhielten keine Untersuchung, da sich unmittelbar vor der Untersuchung eine bis dato nicht bekannte Klaustrophobie zeigte. Bei einem Patienten wurde die Untersuchung unterbrochen, weil eine bisher unbekannte Raumforderung im kleinen Becken die Gefäße überdeckte. Bei einem Patienten wurden nach einem Systemupdate die Daten gelöscht. Für die Zeitauswertung wurden die restlichen 45 Patienten eingeschlossen. Für die Analyse der Bildqualität und der diagnostischen Genauigkeit wurden zusätzlich zwei Patienten ausgeschlossen, da sie nur die QISS-,

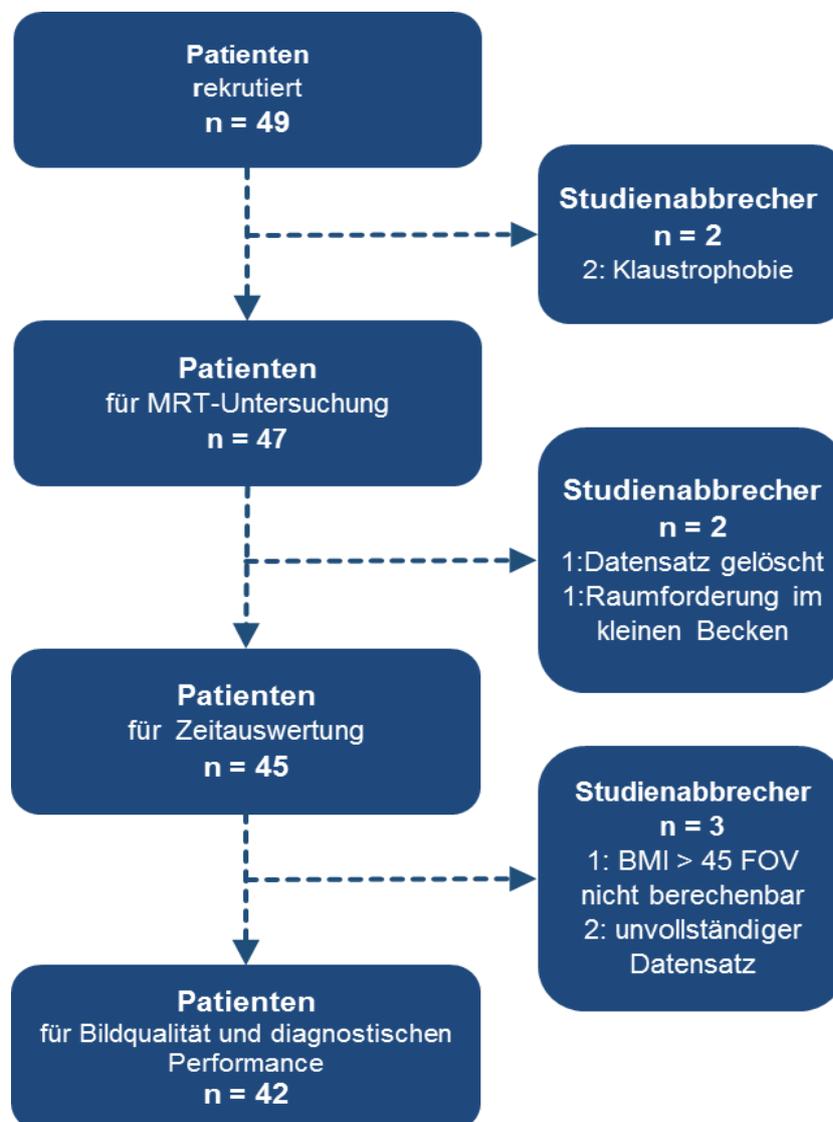


Abbildung 5: Patientenrekrutierung (Lauff M.-T., 2016, selbsterstellte Abbildung)

aber nicht die NATIVE SPACE- bzw. die CE-MRA erhalten hatten. Außerdem musste ein weiterer Patient ausgeschlossen werden, da aufgrund seines Body-Maß-Index von 44,5 das FOV der QISS-MRA vergrößert und deswegen keine Maximumintensitätsprojektion mehr berechenbar war. Somit wurden 45 Patienten gesamt und 42 Patienten für die Bildqualität und diagnostische Performance eingeschlossen. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Patientendemographie. Darunter waren 17 Frauen und 28 Männer mit einer Altersspanne von 36-88 Jahren und einem medianem Alter von 66 Jahren. 38 der Patienten hatten das Fontainestadium IIa, 6 Patienten ein Fontainestadium IIb und 1 Patient ein Fontainestadium III. Bei 15 Patienten lag eine pAVK der Beckenarterien vor. In der CE-MRA wiesen 22 der Patienten eine pAVK vom Oberschenkeltyp und 8 vom Unterschenkeltyp vor.

Tabelle 6: Patientendemographie (n = 45)

	Häufigkeit absolut (n)	Häufigkeit relativ (%)
Frauen	17	38
Männer	28	62
Diabetes Mellitus	11	24
Arterieller Hypertonus	31	69
Dyslipidämie	24	53
KHK	14	31
cAVK	4	8
Adipositas	8	18
Tabakabusus	28	44

Zum Zeitpunkt der Rekrutierung gaben 18 Patienten eine Stentimplantation an sowie 3 eine Thrombendarteriektomie. 2 Patienten hatten eine Hüfttotalendoprothese. Außerdem wurden folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Studienteilnahme angegeben (Tabelle 6): 11 Patienten erklärten, einen Diabetes mellitus Typ 2 zu haben, 31 Patienten einen arteriellen Hypertonus, 24 Patienten eine Dyslipidämie, 14 Patienten eine KHK und 4 Patienten eine cAVK mit signifikanter Stenose. 8 Patienten litten an einer Adipositas,

davon hatte ein Patient eine Adipositas per magna mit einem WHO-Grad 3 (Body-Mass-Index $\geq 40\text{kg/m}^2$). Bei 5 Patienten lag eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium 2 bzw. 3 nach KDOQI vor. Nikotinabusus gaben 20 Patienten an. 28 Patienten erhielten nach der MRT-Untersuchung eine DSA. Diese Subgruppe wurde in einer vorangegangenen Arbeit ausgewertet, wobei ein Vergleich der QISS-MRA mit der CE-MRA erfolgte (69-71). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind die Ergebnisse der DSA nicht in die Auswertung eingeflossen.

5.2 MRA der Becken-Bein-Arterien

Bei 42 Patienten wurde erfolgreich eine komplette MRT-Untersuchung durchgeführt, ohne dass unerwünschte Ereignisse auftraten. Das Studienprotokoll umfasste die kontrastmittelfreie und die kontrastmittelverstärkte MRA, die an einem MRT-Untersuchungstermin durchgeführt wurde. Für die kontrastmittelfreie MRA kam die QISS-MRA und die NATIVE SPACE-MRA zum Einsatz. Die CE-MRA wurde mit der CTM-MRA in Kombination mit einer TR-MRA des Unterschenkels durchgeführt. Im Rahmen der Auswertung wurde die CE-MRA als Referenzstandard zu Grunde gelegt. Zwei Beispiele für die QISS-MRA, die NATIVE SPACE-MRA und die CE-MRA sind in Abbildung 6-7 dargestellt:

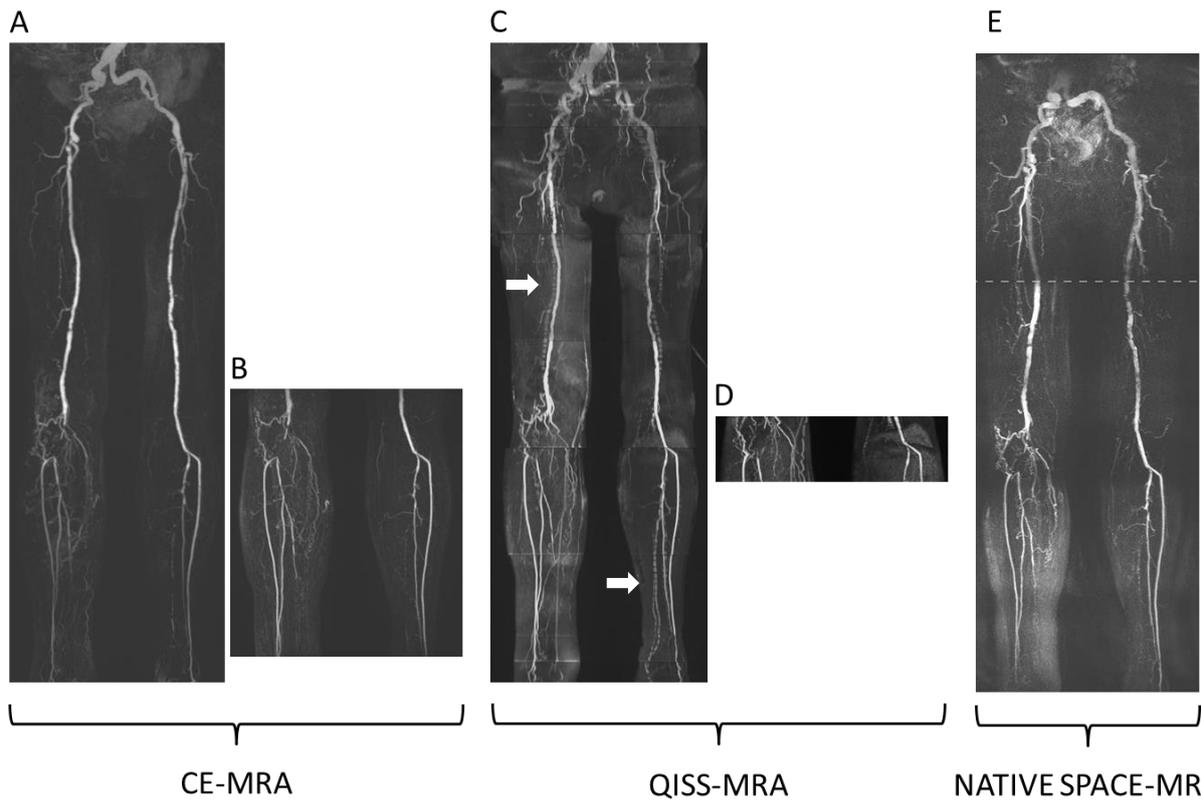


Abbildung 6: Intra-individueller Vergleich der MRA-Sequenzen bei einem 88-jährigen Patienten. (A) CTM-MRA, (B) TR-MRA, (C) QISS-MRA 3 mm, (D) HR-QISS 1,4 mm, (E) NATIVE-SPACE-MRA. Es handelt sich um die Darstellung eines 88-jährigen Patienten. Hauptbefund ist der Verschluss der rechten distalen A. poplitea. In (C) erkennt man nebenbefundlich bei der QISS-MRA typische venöse Überlagerungen in allen Ebenen, die zu keiner diagnostischen Einschränkung geführt haben (weißer Pfeil). (Lauff M.-T., 2016, selbsterstellte Abbildung (2))

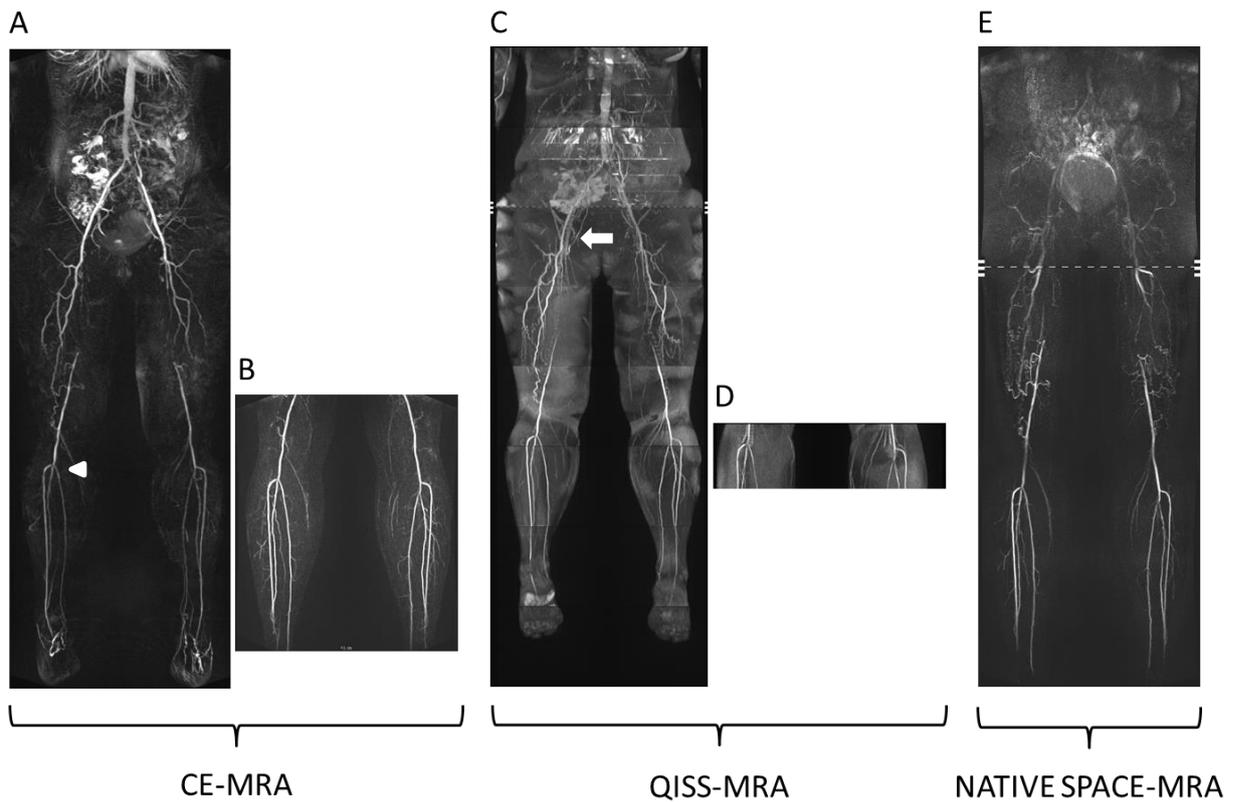


Abbildung 7: Intra-individueller Vergleich der MRA-Sequenzen bei einer 58-jährigen Patientin. (A) CTM-MRA, (B) TR-MRA, (C) QISS-MRA 3 mm, (D) HR-QISS 1,4 mm, (E) NATIVE SPACE-MRA. Es handelt sich um die Darstellung einer 58-jährigen Patientin. Hautbefund ist ein bilateraler Verschluss der AFS beidseits. Nebenbefundlich ist eine Normvariante mit fehlendem rechten Truncus fibularis zu sehen (weiße Pfeilspitze, markiert in (A)). Die Bildqualität der NATIVE SPACE-MRA wurde im Becken bis zur A. femoralis communis beidseits als nicht-diagnostisch bzw. schlecht eingestuft. In Abbildung (C) erkennt man eine typische venöse Überlagerung bei der QISS-MRA ohne Bildqualitätseinschränkungen in der Becken-Oberschenkel-Achse (weißer Pfeil). (Lauff M.-T., 2016, selbsterstellte Abbildung (2))

5.2.1 Bildqualität

Es wurden 29 Segmente pro Patient analysiert. Ein Patient wies eine Normvariante mit fehlendem TTF auf, sodass er nur 28 Segmente auswies. Somit wurden 1217 Segmente eingeschlossen. Von diesen 1217 Segmenten wurden 28 (2%) Segmente aus der Analyse aufgrund eines Stents ausgeschlossen. Somit wurden zur Analyse der Bildqualität der QISS-, der NATIVE SPACE- und der CE-MRA 1189 von insgesamt 1217 Segmenten einbezogen. Als diagnostisch wurden bei der CE-MRA 1189 Segmente bewertet. Bei der CE-MRA hatten 901 (76%) Segmente eine exzellente, 170 (14%) Segmente eine gute, 75 (6%) Segmente eine moderate und 31 (3%) Segmente eine schlechte Bildqualität. 12 (1%) Segmente wurden als nicht-diagnostisch eingestuft. In der Becken-Bein-Etage hatte die QISS-MRA statistisch signifikant mehr Segmente, die als exzellent bis gut bewertet wurden, als die NATIVE SPACE-MRA (Reader 1: 90% (1072/1189) vs. 51% (604/1189), $p < 0,0001$; Reader 2: 84% (1003/1188) vs. 26% (315/1189), $p \leq 0,0001$). In der Becken-Bein-Achse hatte die NATIVE SPACE-MRA im Vergleich statistisch signifikant mehr Segmente, die als nicht-diagnostisch gewertet wurden, als die QISS-MRA (Reader 1: 35% vs. 3%, Reader 2: 50% vs. 3%, $p < 0,0001$). Die genaue Verteilung der Bildqualität für die QISS-MRA und die NATIVE SPACE-MRA ist der Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: Auswertung der Bildqualität der Becken-Bein-Achse, * - Rundungsfehler (2)

	Consensus		Reader 1				Reader 2			
	CE-MRA		QISS-MRA		NATIVE SPACE-MRA		QISS-MRA		NATIVE SPACE-MRA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
exzellent	901	76%	927	78%	407	34%	814	68%	168	14%
gut	170	14%	145	12%	197	17%	189	16%	147	12%
ausreichend	75	6%	55	5%	96	8%	82	7%	137	12%
schlecht	31	3%	30	3%	70	6%	69	6%	141	12%
nicht - diagnostisch	12	1%	32	3%	419	35%	35	3%	596	50%
	1189	100%	1189	101%*	1189	100%	1189	100%	1189	100%

Die Interrater-Reliabilität (*Interreader Agreement*) ergab, dass die Reader bei der QISS-MRA in 90% der Segmente (1067/1189 Segmente) und bei der NATIVE SPACE-MRA in

72 % der Segmente (845/1289 Segmente) um höchstens einem Punkt in der 5-Stufen-Likert-Skala für die Bildqualität abwichen ($p \leq 0001$).

Bei der NATIVE SPACE-MRA waren die 419 (35%) bzw. 596 (50%) nicht-diagnostischen Segmente bei Reader 1 und Reader 2 wie folgt verteilt: im Becken 45% (190 Segmente) bzw. 41% (242 Segmente), im Oberschenkel 33% (139 Segmente) bzw. 31% (185 Segmente) und im Unterschenkel 21% (90 Segmente) bzw. 28% (169 Segmente). Die 32 nicht-diagnostischen Segmente bei der QISS-MRA befanden sich bei Reader 1 zu 53% (17 Segmente) in der Beckenachse, 44% (14 Segmente) im Oberschenkelbereich und 3% (1 Segment) im Unterschenkel. Bei Reader 2 war die Verteilung der 35 nicht-diagnostischen Segmente (3%) wie folgt: 43% (15 Segmente) im Becken, 49% (17 Segmente) im Oberschenkel und 9% (3 Segmente) im Unterschenkel. Eine übersichtliche Aufteilung des Verteilungsverhältnisses der als nicht-diagnostisch bewerteten Segmente ist der Tabelle 8 zu entnehmen:

Tabelle 8: Absolute und prozentuale Verteilung der als nicht diagnostisch bewerteten Segmente der QISS-MRA und NATIVE SPACE-MRA, * - Rundungsfehler

	Reader 1				Reader 2			
	QISS-MRA		NATIVE SPACE-MRA		QISS-MRA		NATIVE SPACE-MRA	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Becken	17	53%	190	45%	15	43%	242	41%
Oberschenkel	14	44%	139	33%	17	49%	185	31%
Unterschenkel	1	3%	90	21%	3	9%	169	28%
	32	100%	419	99%*	35	101%*	596	100%

5.2.2 Diagnostische Performance

Die Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit, der Sensitivität, der Spezifität und der positiven sowie negativen Prädiktionswerte von signifikanten ($\geq 50\%$) und nicht-signifikanten Stenosen ($<50\%$) wurde unter Verwendung der CE-MRA als Referenzstandard durchgeführt. Für die QISS- und NATIVE SPACE-MRA konnten in der medianen Auswertung beider Reader (*medians across reader*) folgende Werte ermittelt werden: Sensitivität von 85% (424/500) vs. 54% (268/500), $p \leq 0,0001$, Spezifität von 90% (1665/1854) vs. 47% (869/1854), $p \leq 0,0001$ diagnostische Genauigkeit von 89%

(2089/2354) vs. 48% (1137/2354), $p < 0,0001$. Der positive und negative Prädiktionwert der QISS-MRA lag bei 69% (424/613) und 96% (1665/1741). Bei der NATIVE SPACE-MRA lagen diese Werte nur bei 21% (268/1253) und 79% (869/1101). Die jeweiligen Werte für die einzelnen Reader sowie das 95%-Konfidenzintervall für die einzelnen Werte sind der Tabelle 9 zu entnehmen. Abbildung 8 dient zur Veranschaulichung der Werte und zeigt die statistisch signifikanten Werte.

Tabelle 9: Diagnostische Performance der Becken-Bein-Achse der QISS-MRA und der NATIVE SPACE-MRA in Prozent mit dem dazugehörigen absoluten Wert und dem 95%-Konfidenzintervall (2)

	QISS-MRA			NATIVE SPACE-MRA		
	Reader 1	Reader 2	Across readers	Reader 1	Reader 2	Across readers
Sensitivität	84%	86%	85%	60%	48%	54%
	210/250 (79%; 88%)	214/250 (79%; 91%)	424/500 (79%; 89%)	149/250 (49%; 70%)	119/250 (36%; 59%)	268/500 (43%; 64%)
Spezifität	90%	89%	90%	53%	40%	47%
	838/927 (87%; 93%)	827/927 (86%; 92%)	1665/1854 (87%; 92%)	494/927 (47%; 60%)	375/927 (35%; 47%)	869/1854 (41%; 53%)
diagnostische Genauigkeit	89%	88%	89%	55%	42%	48%
	1048/1177 (86%; 91%)	1041/1177 (86%; 91%)	2089/2354 (86%; 91%)	643/1177 (48%; 61%)	494/1177 (36%; 48%)	1137/2354 (42%; 54%)
PPV	70%	68%	69%	26%	18%	21%
	210/299 (64%; 76%)	214/314 (62%; 74%)	424/613 (63%; 74%)	149/582 (19%; 33%)	119/671 (13%; 24%)	268/1253 (16%; 28%)
NPV	95%	96%	96%	83%	74%	79%
	838/878 (94%; 97%)	827/863 (94%; 97%)	1665/1741 (94%; 97%)	494/595 (78%; 87%)	375/506 (67%; 80%)	869/1101 (73%; 84%)

Die Anteile von Segmenten, bei denen die Beurteilung des Schweregrades an Stenose mehr als 1 von der CE-MRA abwich, waren signifikant unterschiedlich zwischen der QISS- und der NATIVE SPACE-MRA bei beiden Readern. Bei Reader 1 war der Anteil zwischen der QISS-MRA und der NATIVE SPACE-MRA 4% vs. 13% ($p = 0,0001$). Bei Reader 2 war der Anteil zwischen der QISS-MRA und der NATIVE SPACE-MRA 4% vs. 10% ($p=0,0107$). Der Anteil an Segmenten (Interreader Agreement), bei denen die Beurteilung des Schweregrades der Stenose zwischen Reader 1 und 2 um maximal einen Grad abwichen, war 92% bei der QISS-MRA (1088/1177, 95% CI 90 %; 94 %) und 44% bei der NATIVE SPACE-MRA (513/1177; 95% CI 37 %; 51 %) ($p \leq 0001$).

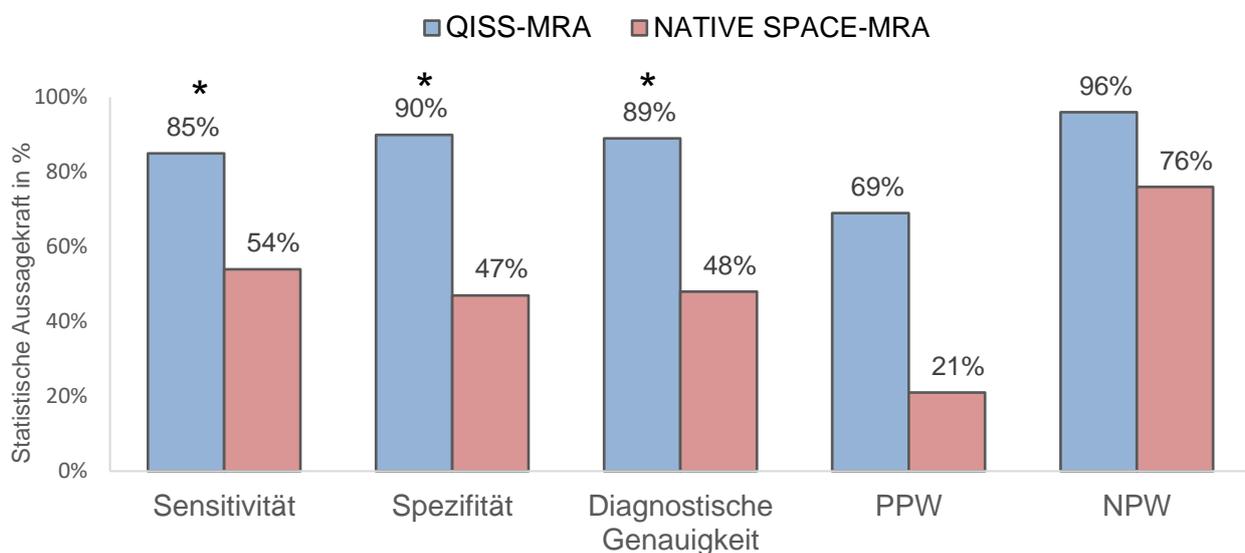


Abbildung 8: Intraindividueller Vergleich der beiden kontrastmittelfreien Verfahren hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, diagnostischer Genauigkeit, positivem Prädiktionswert (PPW) und negativem Prädiktionswert (NPW) an den Becken-Bein-Gefäßen. * - Statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) (Lauff M.-T., 2016, selbsterstellte Abbildung)

5.3 MRA des Unterschenkels

Die Unterschenkeletage ist aufgrund der kleinen Gefäße und der Problematik der venösen Überlagerung eine besondere Herausforderung für die MR-Bildgebung. Daher erfolgte eine separate Auswertung dieses Gefäßterritoriums. Im Vergleich zur Becken-Bein-Achse stand bei der CE-MRA des Unterschenkels in allen Segmenten sowohl ein statischer als auch ein dynamischer Datensatz zur Verfügung. Teile dieser Ergebnisse wurden bereits in *European Radiology* veröffentlicht (1).

5.3.1 Bildqualität

Zur Auswertung der Unterschenkelarterien wurden 14 Segmente pro Patient analysiert. Ein Patient wies eine Normvariante mit fehlendem TTF auf, sodass er nur 13 Segmente aufwies. Somit wurden zur Analyse der Bildqualität der QISS-, der NATIVE SPACE- und der CE-MRA 587 Segmente miteinbezogen. Bei der CE-MRA hatten 93% (544 Segmente) eine exzellente, 2% (11 Segmente) eine gute, 3% (16 Segmente) eine moderate und 2% (12 Segmente) eine schlechte Bildqualität. Als nicht-diagnostisch wurden 4 Segmente bewertet. Die CE-MRA wies in 120 Segmenten (21%) im Unterschenkel eine signifikante Stenose und/oder eine Okklusion bei 31 Patienten (74%) auf. Die QISS-MRA zeigte am Unterschenkel in der medianen Auswertung bei beiden Readern (*medians across reader*) eine gute oder exzellente Bildqualität in 98% aller Segmente, wohingegen die NATIVE SPACE-MRA nur auf einen Wert von 62% kam. Tabelle 10 gibt eine Zusammenfassung aller Werte der einzelnen Reader sowohl prozentual als auch absolut wieder.

Tabelle 10: Auswertung der Bildqualität des Unterschenkels (1)

	Consensus		Reader 1				Reader 2			
	CE-MRA		QISS-MRA		NATIVE SPACE-MRA		QISS-MRA		NATIVE SPACE-MRA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
exzellent	544	93	563	96	340	58	547	93	157	27
gut	11	2	23	4	115	20	16	3	119	20
ausreichend	16	3	0	0	22	4	6	1	84	14
schlecht	12	2	0	0	20	3	15	3	58	10
nicht - diagnostisch	4	<1	1	<1	90	15	3	<1	169	29
	587	~100%	587	~100%	587	100%	587	~100%	587	100%

Die Interrater-Reliabilität (*Interreader Agreement*) ergab, dass die Reader bei der QISS-MRA in 96% der Segmente (562/587 Segmente) und bei der NATIVE SPACE-MRA in 70% der Segmente (413/587 Segmente) um höchstens einem Punkt in der 5-Stufen-Likert-Skala für die Bildqualität abwichen. Auch im Unterschenkelbereich hat die NATIVE SPACE-MRA im Vergleich zur QISS-MRA statistisch signifikant mehr Segmente, die als nicht-diagnostisch gewertet wurden (Reader 1: 15% vs. 1%, Reader 2: 29% vs. 1%, p

≤0.0001). In allen Segmenten war die QISS-MRA der NATIVE SPACE-MRA statistisch überlegen. Eine mögliche Ursache der nicht-diagnostischen Bildqualität in der NATIVE SPACE-MRA könnte ein ipsilateraler vorgeschalteter Verschluss in der Becken- oder Oberschenkeletage und/oder eine signifikante Stenose in den iliakal, femoral oder popliteal Gefäßen sein. Entsprechende Veränderungen fanden sich bei Reader 1 und 2 jedoch nur in 47% bzw. 53%. In den übrigen Fällen konnte keine eindeutige Ursache für die nicht-diagnostische Bildqualität der NATIVE SPACE-MRA identifiziert werden. Eine venösen Überlagerung wurde häufiger bei der QISS-MRA als bei der NATIVE SPACE-MRA beobachtet: milde Überlagerung 21% (123/587) vs. 1% (7/587); moderate 14% (80/587) vs. <1% (1/587); schwere 3% (17/587) vs. 0% (0/587). Die venöse Überlagerung führten aber zu keiner Einschränkung der Beurteilbarkeit der Segmente, weshalb kein Segment als nicht-diagnostisch eingestuft wurde. Zur genaueren Differenzierung zwischen der QISS- und der NATIVE SPACE-MRA wurden die Unterschenkelarterien einzeln auf ihre Bildqualität untersucht. Die QISS-MRA hatte gegenüber der NATIVE SPACE-MRA in der Einzelauswertung bei allen Unterschenkelgefäßen eine signifikant höhere Bildqualität. Die einzelnen Ergebnisse dieser Auswertung finden sich in der Tabelle 11.

Tabelle 11: Mediane Auswertung der Reader (*median across reader*) hinsichtlich der Bildqualität zwischen der QISS- und der NATIVE SPACE-MRA, Prox. ATA - proximale Arteria tibialis anterior, Dist. ATA – distale Arteria tibialis anterior, TTF – Truncus tibiofibularis, prox. AF – proximale Arteria fibularis, dist. AF – distale Arteria fibularis, prox. ATP – proximale Arteria tibialis posterior, dist. ATP – distale Arteria tibialis posterior, *, - Rundungsfehler (1)

	Dist. ATP		Prox. ATP		Dist. AF		Prox. AF		TTF		Dist. ATA		Prox. ATA															
	NATIVE SPACE-MRA	QISS-MRA																										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%														
exzellent	70	42%	159	95%	74	44%	160	95%	69	42%	160	96%	68	40%	160	95%	73	43%	152	90%								
gut	36	21%	4	2%	32	19%	6	4%	33	20%	5	3%	37	22%	4	2%	30	18%	11	7%								
moderat	10	6%	0	0%	18	11%	0	0%	13	8%	0	0%	15	9%	1	1%	20	12%	2	1%	12	7%	0	0%	18	11%	3	2%
schlecht	13	8%	4	2%	11	7%	2	1%	11	7%	3	2%	12	7%	0	0%	12	7%	0	0%	9	5%	3	2%	10	6%	1	1%
nicht-diagnostisch	39	23%	1	1%	33	20%	1	1%	42	25%	0	0%	33	20%	1	1%	33	20%	0	0%	42	25%	0	0%	37	22%	1	1%
	168	100%	168	100%	168	101%*	168	101%*	168	101%*	168	100%	168	101%*	168	99%*	168	100%	168	100%	168	99%*	168	100%	168	100%	168	100%

5.3.2 Diagnostische Performance

Für die QISS-MRA und die NATIVE SPACE-MRA konnten in der medianen Auswertung beider Reader (*medians across reader*) folgende Werte ermittelt werden: Sensitivität von 89% (214/240) vs. 70% (168/240), $p = 0,0153$, Spezifität von 89% (840/926) vs. 63% (585/926), $p \leq 0,0001$, diagnostische Genauigkeit von 90% (1054/1166) vs. 65% (753/1166), $p \leq 0,0001$. Der positive und der negative Prädiktionwert der QISS-MRA lagen bei 71% (214/300) und 96% (840/866). Bei der NATIVE SPACE-MRA lagen diese Werte bei 33% (168/509) und 89% (585/657). Die jeweiligen Werte für die einzelnen Reader sowie das 95%-Konfidenzintervall für die einzelnen Werte sind der Tabelle 12 zu entnehmen. Abbildung 9 dient zur Veranschaulichung der Werte. Der Anteil an Segmenten, bei denen die Beurteilung des Schweregrades an Stenose mehr als 1 von der CE-MRA abwichen, war zwischen der QISS-MRA und NATIVE SPACE-MRA unterschiedliche: Reader 1, QISS-MRA vs. NATIVE SPACE-MRA: 5 % vs. 16%, $p=0.0003$. Reader 2, QISS-MRA vs. NATIVE SPACE-MRA: 6 % vs. 10%, $p=0.0911$.

Tabelle 12: Die diagnostische Performance des Unterschenkels der QISS- und der NATIVE SPACE-MRA sind in Prozent mit den dazugehörigen absoluten Werten und dem 95%-Konfidenzintervall dargestellt. (2)

	QISS-MRA			NATIVE SPACE-MRA		
	Reader 1	Reader 2	Across readers	Reader 1	Reader 2	Across readers
Sensitivität	87%	92%	89%	73%	67%	70%
	104/120 (79%; 92%)	110/120 (84%; 96%)	214/240 (82%; 94%)	88/120 (57%; 85%)	80/120 (49%; 81%)	168/240 (54%; 82%)
Spezifität	92%	89%	91%	68%	58%	63%
	428/463 (88%; 95%)	412/463 (85%; 92%)	840/926 (87%; 93%)	317/463 (59%; 77%)	268/463 (49%; 66%)	585/926 (54%; 71%)
diagnostische Genauigkeit	91%	90%	90%	69%	60%	65%
	532/583 (89%; 93%)	522/583 (87%; 92%)	1054/1166 (88%; 93%)	405/583 (60%; 77%)	348/583 (51%; 68%)	753/1166 (56%; 73%)
PPV	75%	68%	71%	38%	29%	33%
	104/139 (65%; 83%)	110/161 (60%; 76%)	214/300 (63%; 78%)	88/234 (26%; 50%)	80/275 (20%; 41%)	168/509 (23%; 45%)
NPV	96%	98%	96%	91%	87%	89%
	428/444 (94%; 98%)	412/422 (95%; 99%)	840/866 (95%; 98%)	317/349 (84%; 95%)	268/308 (78%; 93%)	585/657 (81%; 94%)

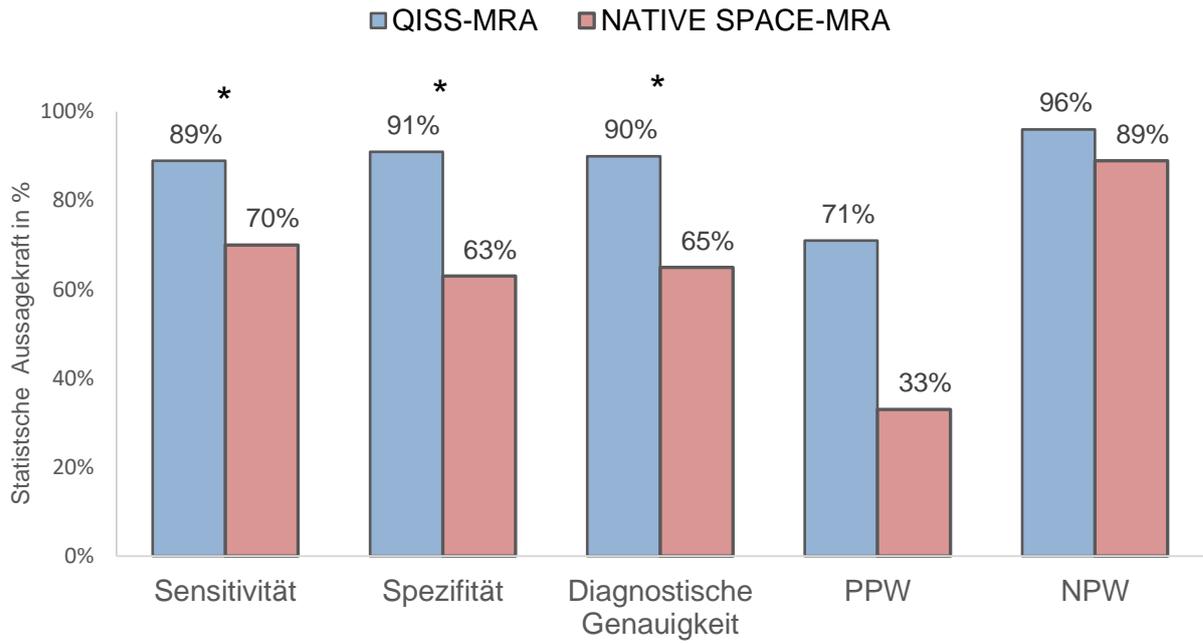


Abbildung 9: Intraindividuellem Vergleich der beiden kontrastmittelfreien Verfahren hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, diagnostischer Genauigkeit, positivem Prädiktionswert (PPW) und negativem Prädiktionswert (NPW) am Unterschenkel. * - Statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) (Lauff M.-T., 2016, selbsterstellte Abbildung)

5.4 Zeitauswertung

Der Zeitauswertung lag ein Datensatz von insgesamt 45 verschiedenen Patienten zu Grunde, darin eingeschlossen waren auch Patienten, die aus der Bildanalyse ausgeschlossen wurden.

5.4.1 Gesamtuntersuchungszeit (T_{Gesamt})

Die mediane T_{Gesamt} für die QISS-MRA betrug 27:02 Minuten (IQR zwischen 25:13 und 31:01 Minuten), für die NATIVE SPACE-MRA 28:37 Minuten (IQR zwischen 25:51 und 33:12 Minuten) und für die CE-MRA 31:22 Minuten (IQR zwischen 26:41 und 33:23 Minuten). Die QISS-MRA wies zwei (40:38 und 43:45 Minuten) und die NATIVE SPACE-MRA einen milden Ausreißer (50:33 Minuten) innerhalb des 1,5-3-fachen des IQRs auf. Eine graphische Darstellung der T_{Gesamt} , des IQR und der Ausreißer findet sich in Abbildung 10.

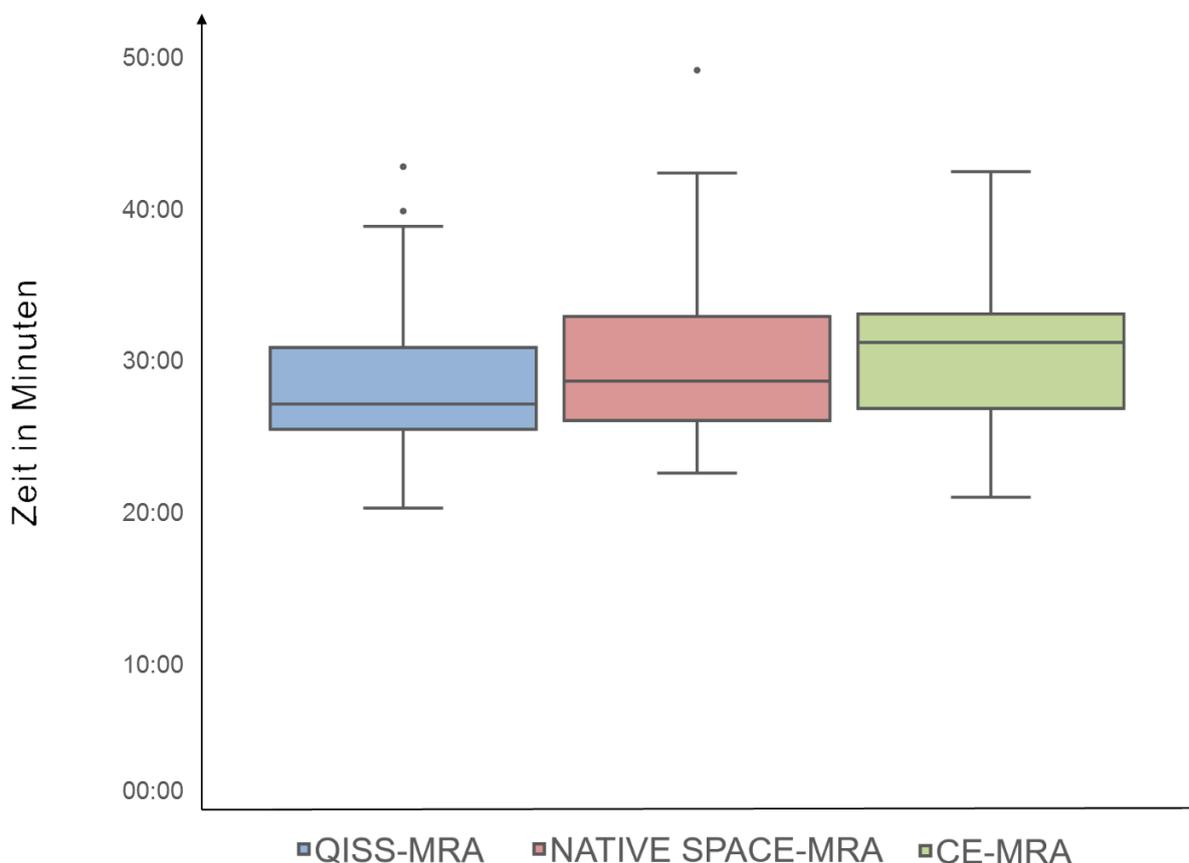


Abbildung 10: Darstellung der medianen T_{Gesamt} der QISS-, der NATIVE SPACE- und der CE-MRA. Die Whiskers (Antennen) entsprechen dem 1,5-fachen des Interquartilsabstands. Angezeigt werden die mediane Zeit jeder einzelnen Sequenz sowie die Zeiten der oberen und unteren Quartile und der Whiskers (Antennen). Außerdem werden die äußersten Ausreißer nach oben und nach unten dargestellt. (Lauff M.-T., 2016, selbsterstellte Abbildung(2))

Die Signifikanzanalyse für mehrere verbundene Stichproben ergab, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den drei MRA-Verfahren gibt ($p < 0,021$). Aus den paarweisen Vergleichen ergab sich eine signifikant niedrigere T_{Gesamt} für die QISS-MRA als für die CE-MRA ($p = 0,016$). Für den paarweisen Vergleich der QISS-MRA mit der NATIVE SPACE-MRA ($p = 0,325$) sowie der NATIVE SPACE-MRA mit der CE-MRA ($p = 0,225$) bezüglich der T_{Gesamt} konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die einzelnen Komponenten der T_{Gesamt} wurden mit Hilfe der folgenden explorativen Datenanalyse untersucht.

5.4.2 Untersuchungszeit der MRA-Sequenz (T_{MRA})

Die mediane T_{MRA} für die QISS-MRA betrug 24:38 Minuten (IQR zwischen 21:44 und 27:07 Minuten), für die NATIVE SPACE-MRA 12:18 Minuten (IQR zwischen 10:53 und 15:16 Minuten) und für die CE-MRA 15:06 Minuten (IQR zwischen 13:10 und 16:33 Minuten).

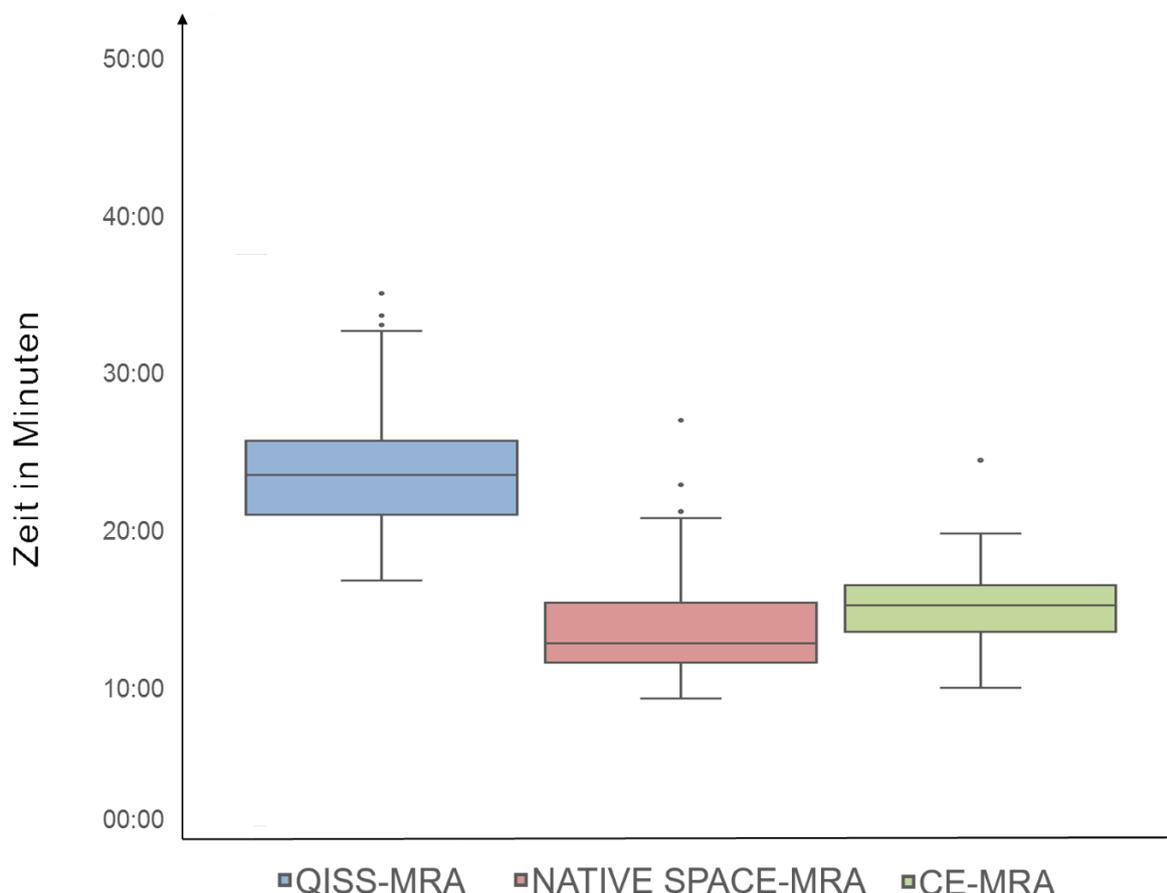


Abbildung 11: Darstellung der medianen Zeitauswertung der T_{MRA} der MRA-Sequenz der QISS-, NATIVE SPACE- und CE-MRA. Die Whiskers (Antennen) entsprechen dem 1,5-fachen des Interquartilsabstands. Angezeigt werden die mediane Zeit jeder einzelnen Sequenz sowie die Zeiten der oberen und unteren Quartile und der Whiskers (Antennen). Außerdem werden die äußersten Ausreißer nach oben und nach unten dargestellt. (Lauff M.-T., 2016, selbsterstellte Abbildung (2))

Minuten). Sowohl die QISS-MRA (35:35, 36:16 und 37:54 Minuten) als auch die NATIVE SPACE-MRA (21:57, 23:54 und 28:37 Minuten) wiesen jeweils drei milde Ausreißer innerhalb des 1,5-3-fachen des IQRs auf. Die CE-MRA wies einen milden Ausreißer (25:42 Minuten) innerhalb des 1,5-3-fachen des IQRs auf. Eine graphische Darstellung der T_{MRA} , dem IQR und den Ausreißern findet sich in Abbildung 11. Die Signifikanzanalyse für mehrere verbundene Stichproben ergab, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den drei MRA-Verfahren gibt ($p \leq 0,0001$). Aus den paarweisen Vergleichen ergab sich eine signifikant höhere T_{MRA} für die QISS-MRA, für die CE-MRA ($p \leq 0,0001$) als auch für die NATIVE SPACE-MRA ($p \leq 0,0001$). Zwischen der T_{MRA} für die NATIVE SPACE-MRA und für die CE-MRA gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,052$).

5.4.3 Localizerzeit, Scoutzeit und Planungszeit ($T_{LOC_SCOUT + PLAN}$)

Die mediane Untersuchungszeit für die Messung der Localizer und der Scouts mit anschließender Planung für die MRA-Sequenz ($T_{LOC_SCOUT + PLAN}$) betrug bei der QISS-MRA 02:38 Minuten (IQR zwischen 01:47 und 03:19 Minuten), bei der NATIVE SPACE-MRA 15:27 Minuten (IQR zwischen 14:01 und 18:14 Minuten) und bei der CE-MRA 15:31 Minuten (IQR zwischen 13:09 und 17:51 Minuten). Die QISS-MRA wies zwei milde Ausreißer (06:19 und 07:05 Minuten) innerhalb des 1,5-3-fachen des IQRs auf und zwei extreme Ausreißer (16:46 und 22:36 Minuten) oberhalb des 3-fachen des IQRs auf. Sowohl die NATIVE SPACE-MRA als auch die CE-MRA wiesen jeweils einen milden Ausreißer (25:23 Minuten und 28:21 Minuten) innerhalb des 1,5-3-fachen des IQRs auf. Eine graphische Darstellung der medianen $T_{LOC_SCOUT + PLAN}$, dem IQR und den Ausreißern findet sich in Abbildung 12. Die Signifikanzanalyse für mehrere verbundene Stichproben ergab, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den drei MRA-Verfahren gibt ($p \leq 0,0001$). Aus den paarweisen Vergleichen ergab sich eine signifikant niedrigere $T_{LOC_SCOUT + PLAN}$ mit anschließender Planung für die QISS-MRA als für die CE-MRA ($p \leq 0,0001$) und für die NATIVE SPACE-MRA ($p \leq 0,0001$). Zwischen der $T_{LOC_SCOUT + PLAN}$ für die NATIVE SPACE-MRA und die CE-MRA gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,254$). Bei der separaten Betrachtung der Untersuchungszeit von Localizern und Scouts (T_{LOC_SCOUT}) und Planungszeit (T_{PLAN}) ergaben sich folgende Ergebnisse:

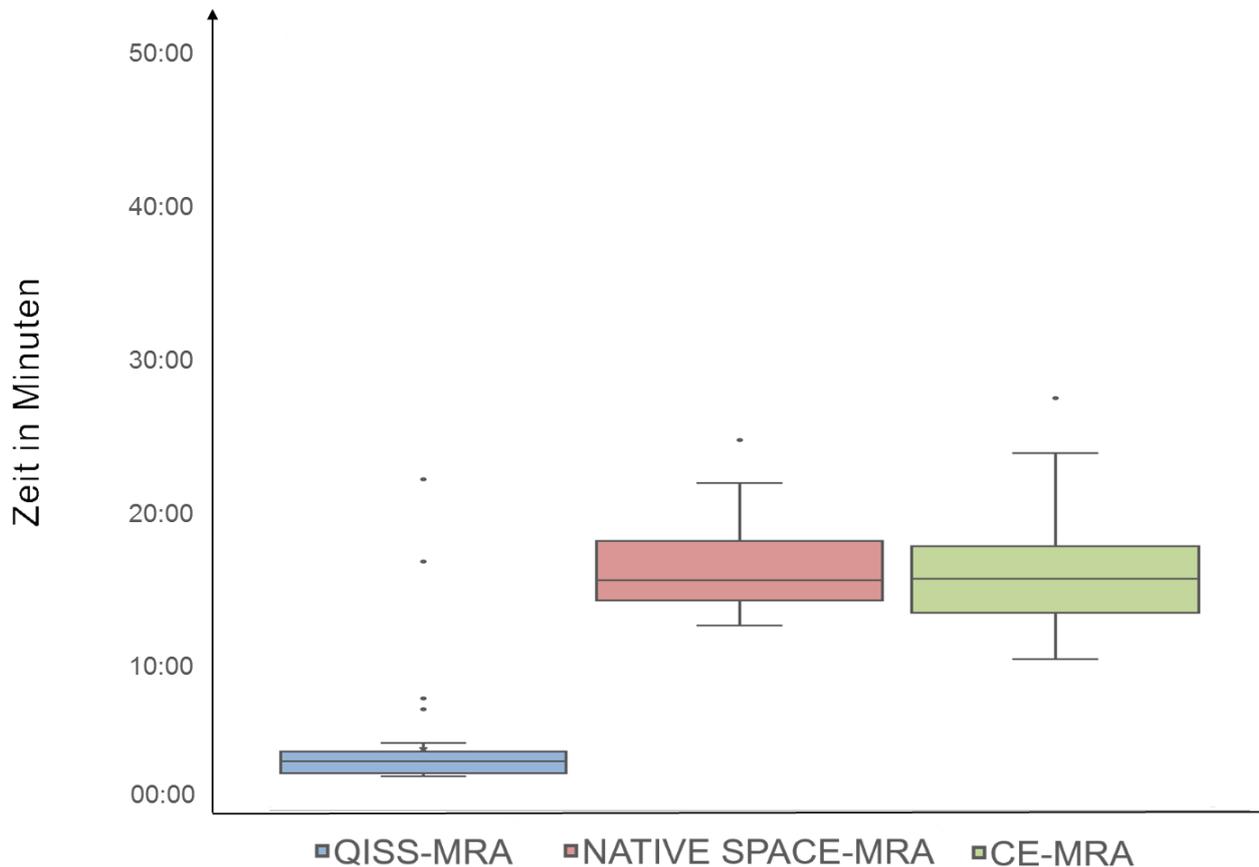


Abbildung 12: Darstellung der medianen $T_{\text{LOC_SCOUT} + \text{PLAN}}$ der QISS-, NATIVE SPACE- und CE-MRA. Die Whiskers (Antennen) entsprechen dem 1,5-fachen des Interquartilsabstands. Angezeigt werden die mediane Zeit jeder einzelnen Sequenz sowie die Zeiten der oberen und unteren Quartile und der Whiskers (Antennen). Außerdem werden die äußersten Ausreißer nach oben und unten dargestellt. (Lauff M.-T., 2016, selbsterstellte Abbildung (2))

Die mediane $T_{\text{LOC_SCOUT}}$ für die QISS-MRA betrug 00:37 Minuten (IQR zwischen 00:36 und 00:38 Minuten), für die NATIVE SPACE-MRA 12:28 Minuten (IQR zwischen 11:38 und 14:15 Minuten) und für die CE-MRA 8:23 Minuten (IQR zwischen 7:39 und 10:04 Minuten). Die NATIVE SPACE-MRA wies zwei milde Ausreißer (18:17 Minuten; 18:56 Minuten) innerhalb des 1,5-3-fachen des IQRs auf. Die CE-MRA wies einen milden Ausreißer (15:35 Minuten) innerhalb des 1,5-3-fachen des IQRs auf. Eine graphische Darstellung der $T_{\text{LOC_SCOUT}}$, dem IQR und den Ausreißern findet sich in Abbildung 13.

Die Signifikanzanalyse für mehrere verbundene Stichproben ergab, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den drei MRA-Verfahren gibt ($p < 0,0001$). Aus den paarweisen Vergleichen ergab sich, dass die $T_{\text{LOC_SCOUT}}$ für die QISS-MRA signifikant niedriger ist als für die CE-MRA ($p < 0,0001$) und für die NATIVE SPACE-MRA ($p < 0,0001$) und die $T_{\text{LOC_SCOUT}}$ für die CE-MRA signifikant niedriger ist als für die NATIVE SPACE-MRA ($p < 0,0001$).

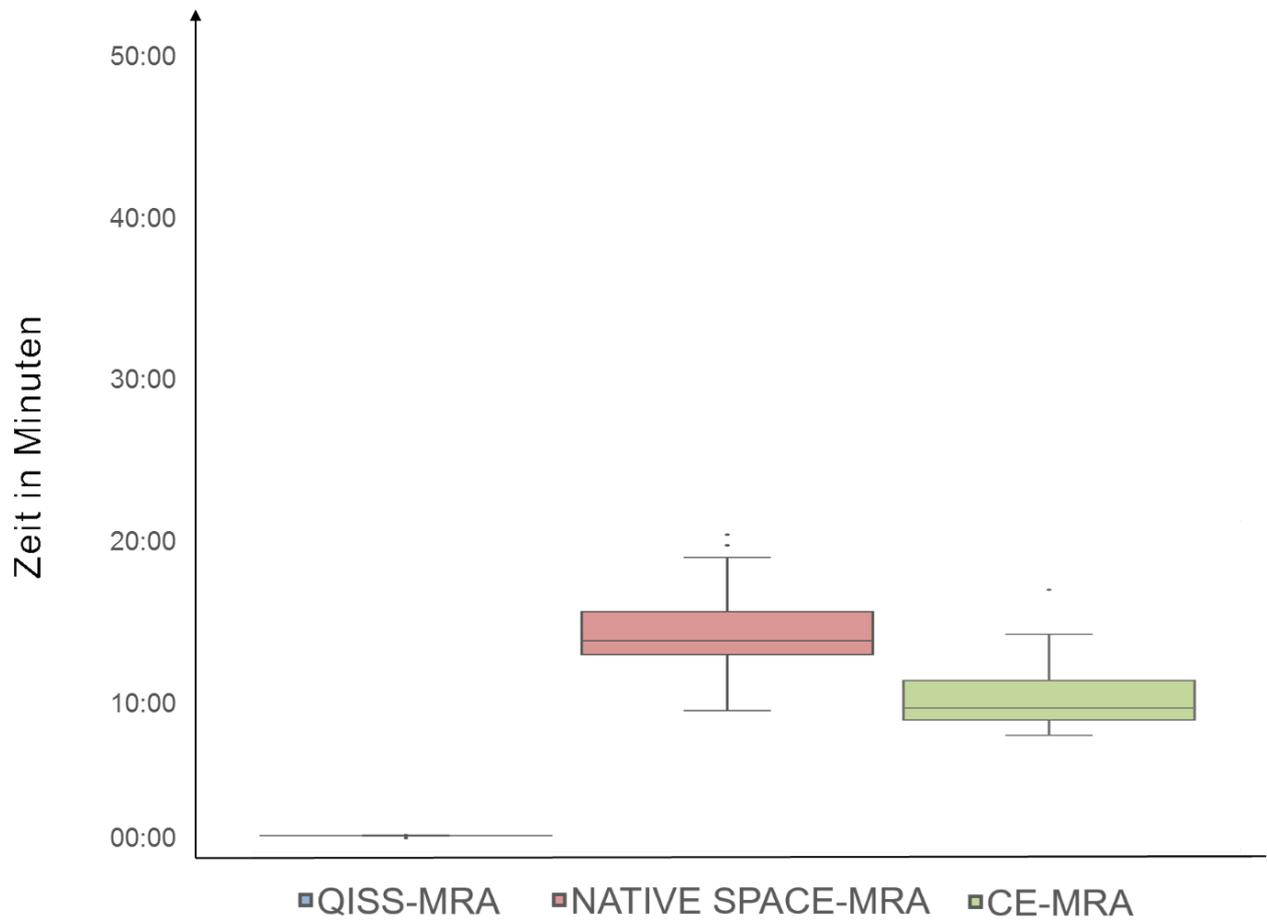


Abbildung 13: Darstellung der medianen T_{Loc_scout} der QISS-, der NATIVE SPACE- und der CE-MRA. Die Whiskers (Antennen) entsprechen dem 1,5-fachen des Interquartilsabstands. Angezeigt werden die mediane Zeit jeder einzelnen Sequenz sowie die Zeiten der oberen und unteren Quartile und der Whiskers (Antennen). Außerdem werden die äußersten Ausreißer nach oben und nach unten dargestellt. (Lauff M.-T., 2016, selbsterstellte Abbildung (2))

Die mediane T_{PLAN} für die QISS-MRA betrug 02:01 Minuten (IQR zwischen 01:10 und 02:42 Minuten), für die NATIVE SPACE-MRA 03:14 Minuten (IQR zwischen 01:54 und 04:22 Minuten) und für die CE-MRA 6:15 Minuten (IQR zwischen 04:33 und 08:13 Minuten). Die QISS-MRA wies zwei milde Ausreißer (05:42 und 06:29 Minuten) innerhalb des 1,5-3-fachen des IQRs auf und zwei extreme Ausreißer (16:09 und 21:59 Minuten) oberhalb des 3-fachen des IQRs. Die CE-MRA wies zwei milden Ausreißer (13:55 und 14:09 Minuten) innerhalb des 1,5-3-fachen des IQRs auf und zwei extremen Ausreißer (16:44 und 21:17 Minuten) oberhalb des 3-fachen des IQRs. Eine graphische Darstellung der T_{PLAN} , dem IQR und den Ausreißern findet sich in Abbildung 14:

Die Signifikanzanalyse für mehrere verbundene Stichproben ergab, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den drei MRA-Verfahren gibt ($p \leq 0,0001$). Aus den paarweisen Vergleichen ergab sich, dass die T_{PLAN} für die QISS-MRA signifikant niedriger ist als für die NATIVE SPACE-MRA ($p = 0,005$) und CE-MRA ($p < 0,0001$) und die T_{PLAN} für die NATIVE SPACE-MRA signifikant niedriger ist als für die CE-MRA ($p \leq 0,0001$).

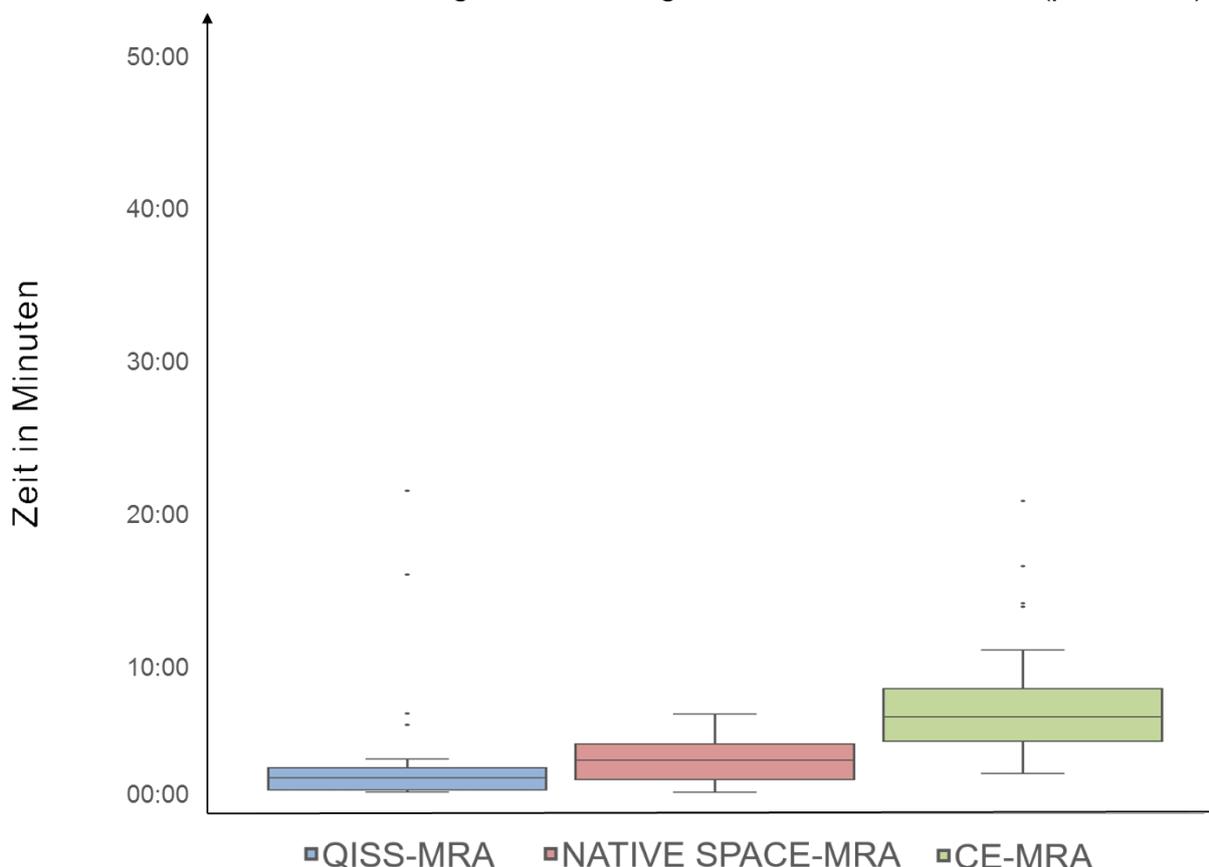


Abbildung 14: Darstellung der medianen T_{PLAN} der QISS-, NATIVE SPACE- und CE-MRA. Die Whiskers (Antennen) entsprechen dem 1,5-fachen des Interquartilsabstands. Angezeigt werden die mediane Zeit jeder einzelnen Sequenz sowie die Zeiten der oberen und der unteren Quartile und der Whiskers (Antennen). Außerdem werden die äußersten Ausreißer nach oben und nach unten dargestellt. (Lauff M.-T., 2016, selbsterstellte Abbildung (2))

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden zwei kontrastmittelfreie MRA-Verfahren miteinander und gegenüber dem nicht-invasiven Referenzstandard (CE-MRA) in der Diagnostik der pAVK bei 3 Tesla verglichen. Die verwendeten kontrastmittelfreien MRA-Verfahren basieren hierbei auf unterschiedlichen Sequenztypen. Die NATIVE SPACE-MRA ist eine 3D-Spinecho-Sequenz (3D-FSE-MRA), wohingegen bei der QISS-MRA eine spezielle 2D-Gradientenecho-Sequenz zum Einsatz kam (2D-bSSFP-MRA). Die QISS-MRA wies gegenüber der NATIVE SPACE-MRA signifikant mehr Segmente mit einer guten bis exzellenten Bildqualität auf und weniger Segmente, die als nicht-diagnostisch gewertet wurden. Auch die Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit der QISS-MRA in der Beurteilung von Stenosen mit einer Lumeneinengung $\geq 50\%$ waren signifikant höher als bei der NATIVE SPACE-MRA. Zudem wies die QISS-MRA einen deutlich höheren positiven und negativen Prädiktionswert auf. Neben der diagnostischen Performance wurde der Workflow der einzelnen MRA-Verfahren analysiert. Die CE-MRA benötigte hierbei mit 31:22 Minuten die längste T_{Gesamt} . Etwas kürzer war dagegen die T_{Gesamt} der NATIVE-SPACE MRA (28:37 Minuten) und der QISS-MRA (27:02 Minuten). Der Unterschied in der T_{Gesamt} der CE-MRA und QISS-MRA war hierbei statistisch signifikant. Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit zur Bildqualität und diagnostischen Genauigkeit am Unterschenkel wurden bereits im *European Radiology* veröffentlicht (1). Die Ergebnisse zur Zeitanalyse und diagnostischen Genauigkeit an der gesamten Becken-Bein-Achse wurden zum Zeitpunkt der Publikation der vorliegenden Arbeit im Journal *Investigative Radiology* am 17.10.2017 eingereicht und deren Veröffentlichung stand noch aus (2).

6.1.1 Kontrastmittelverstärkte MRA

Die CE-MRA diente in der vorliegenden Studie als Referenzstandard für den Vergleich der kontrastmittelfreien MRA-Verfahren. Die CE-MRA ist entsprechend der aktuellen deutschen Leitlinien das sensitivste und spezifischste Verfahren zur Darstellung der pAVK. Es ist nach der FKDS als Mittel der Wahl empfohlen (4). In den amerikanischen Leitlinien wird es sogar zur FKDS gleichgesetzt (16). Untersuchungstechnische Herausforderungen bei diesem bildgebenden Verfahren ergeben sich aus der großen longitudinalen Volumenabdeckung der Becken-Bein-Achse und der Flusskinetik in den

peripher kleiner werdenden Gefäßen. Die MRA-Sequenzen werden hierbei entweder in Richtung der Ortsauflösung (statische MRA) oder der Zeitauflösung gewichtet (TR-MRA). Zusätzlich muss ein ausreichendes SNR zur Detektion von vor allem kleineren Gefäßen gewährleistet sein (61). Bei der CE-MRA kommen hierbei Gadolinium-basierte Kontrastmittel zum Einsatz, welche die T1 Relaxation des Blutes verkürzen und ein hyperintenses Blutsignal in T1-gewichteten MR-Sequenzen erzeugen (22). Das große longitudinale Untersuchungsvolumen der Becken-Bein-Gefäße kann durch mehrere Untersuchungstechniken dargestellt werden. Hierzu gehören die *multi-station* CE-MRA mit schrittweiser Tischverschiebung und die CE-MRA mit kontinuierlicher Tischverschiebung (CTM-MRA). Beide Verfahren benötigen eine Test Bolus- bzw. Care-Bolus-Akquirierung zur Bestimmung des Kontrastmittel- und Scantimings. Vor und nach der Kontrastmittelgabe erfolgt die Bildakquirierung mit einer 3D-Gradientenechosequenz. Die *multi-station* CE-MRA wird in einzelnen Schritten akquiriert. Bei jedem einzelnen Schritt wird durch das Verschieben des Tisches ein anderes Gefäßgebiet abgebildet. Hierbei können die einzeln akquirierten Blöcke adjustiert werden und die Untersuchung kann ggf. mit mehreren KM-Injektionen erfolgen (72-75). Bei der CE-MRA mit CTM wird dagegen das gesamte Untersuchungsvolumen mit einem MR-Sequenzblock akquiriert, wobei am Unterschenkel zusätzlich Zeit für die Akquisition von peripheren k-Raum-Daten investiert wird, um eine ausreichende Ortsauflösung in diesem Bereich zu ermöglichen. Beide Techniken können mit einer zeitaufgelöste TR-MRA des Unterschenkels im Sinne einer Hybrid CE-MRA kombiniert werden (61, 72).

In der vorliegenden Studie zeigte die CE-MRA sehr gute Ergebnisse bezüglich ihrer Bildqualität. Nur eine Rate von 1% der beurteilten Segmente wurde als nicht-diagnostisch und mehr als 90% wurden als exzellent oder gut bewertet. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit der bisherigen Literatur und mit den aktuellen Leitlinien zur Diagnostik der pAVK, die die CE-MRA als nicht-invasiven Referenzstandard benennen (16, 66, 76-78).

Mehrere aktuelle Studien belegen sowohl für die CTM- MRA als auch für die *multi-station* CE-MRA bei 3 Tesla eine gute diagnostische Performance mit Sensitivitäten und Spezifitäten > 90% (66, 76-78). Die diagnostische Performance kann durch eine zusätzliche TR-MRA des Unterschenkels verbessert werden (76). Auch in unserem Studienkollektiv ist eine Subgruppen-Analyse der CE-MRA bei den Patienten erfolgt, welche eine DSA als Referenzstandard erhalten haben (70, 71). Hier zeigte die CE-MRA

eine Sensitivität von 82,7 % (95% CI 75.6 – 88.1 %) und eine Spezifität von 95,7 % (95% CI 92,7 – 95,7 %). Schlechtere Werte zur diagnostischen Performance der CE-MRA bei 3 Tesla berichtet die Arbeitsgruppe Loewe et al. (Sensitivität: 70,6-72,3%; Spezifität: 92,3-92,6%;) (79). Das ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass es sich um eine Multi-Center-Studie handelt, und keine TR-MRA benutzt wurde. Zusätzlich gab es keine patientenadaptierte Sequenzparameteranpassung und es wurde nur eine Einzelinjektion von Gadolinium benutzt (79). Insgesamt rechtfertigen die aktuelle Studienlage und die aktuellen Leitlinien die Verwendung der CE-MRA als nicht-invasiven Referenzstandard in der vorliegenden Studienauewertung.

Im direkten Vergleich mit der *multi-station* CE-MRA zeigte die CTM-MRA bei 1,5 Tesla Vorteile bezüglich des Workflows mit einer verkürzten Gesamtuntersuchungszeit (12:44 Minuten vs. 21:41 Minuten) bei vergleichbarer Bildqualität (72). Bei der Kombination der CTM-MRA mit der TR-MRA verlängerte sich die Gesamtuntersuchungszeit in der Studie von Koziel et al. bei 3 Tesla auf 20:18 Minuten (73). Die Hybrid CE-MRA in unserer Studie (CTM CE-MRA + TR-MRA) benötigte eine T_{Gesamt} von 31:22 Minuten (IQR zwischen 26:41 und 33:23 Minuten). Betrachtet man hierbei die alleinige Untersuchungszeit der MRA-Sequenzen, so kommt ein Wert von 15:06 Minuten (T_{MRA} , QR zwischen 13:10 und 16:33 Minuten) zustande. Die übrige Untersuchungszeit war für die Messung der Localizer und Scouts mit anschließender Planung für die MRA-Sequenz nötig und lag bei 15:31 Minuten ($T_{\text{LOC_SCOUT + PLAN}}$, IQR zwischen 13:09 und 17:51 Minuten). Die relativ lange T_{MRA} in unserer Studie ist u. a. der Tatsache geschuldet, dass mehrere Minuten für die Rekonstruktion der CTM-MRA-Sequenzen benötigt wurden. Erst nach der Bildrekonstruktion der jeweils vorausgegangenen MRA-Sequenz wurde die Untersuchung fortgeführt. Insgesamt lag die T_{Gesamt} unserer Studie jedoch im Bereich von multi-station CE-MRA Protokollen (73, 75). In der Studie von Nael et al. benötigte die CE-MRA sogar eine T_{Gesamt} von 45:00. Hierbei ist zu beachten, dass Nael et al. die Patientenlagerung und die Anlage eines iv-Zugangs der T_{Gesamt} zurechnete (75). In unserer Studienauewertung war die T_{Gesamt} als Beginn der ersten MR-Sequenz bis zum Ende der ersten MR-Sequenz definiert. Die Anlage des intravenösen Zugangs wurde nicht berücksichtigt, da diese außerhalb des MR-Raumes erfolgte. Die Dokumentation der Patientenlagerung erwies sich in der klinischen Routine als unpraktikabel und wurde daher nicht in die Auswertung einbezogen. Wenn man eine Umlagerungszeit von ca. 10

Minuten veranschlagt, stimmen die T_{Gesamt} der CE-MRA bei Nael et al. (45:00) mit unserer Studie überein (31:22 + 10:00) (75).

In unserer Studie wurde die CE-MRA unter Verwendung des Kontrastmittels Gadobutrol durchgeführt. Gadobutrol gehört zur Gruppe der makrozyklischen Kontrastmittel, die nur ein geringes Risiko für eine NSF hat (59, 80, 81). Dennoch wurden Patienten mit einer GFR unter 30 ml/min ausgeschlossen, da in Einzelfällen auch unter Verwendung von Gadobutrol die Entstehung einer NSF bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz beschrieben wurde (82). Insgesamt ist das Risiko einer NSF am höchsten bei Patienten mit einer $GFR < 15 \text{ ml}/1,73 \text{ m}^2$ (83, 84). Deswegen empfehlen Institution wie die *European Society of Urogenital Radiology* in ihren Leitlinien, dass selbst die makrozyklischen Kontrastmittel bei niereninsuffizienten Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden sollen, und nur, wenn sie klinisch indiziert sind (85). Die NSF ist charakterisiert durch hyperpigmentierte, erythematöse Plaques, vor allem der unteren Extremitäten mit Verhärtungen und Verdickung der Haut. Oft entsteht auch noch eine Fibrosierung der Dermis sowie der Muskeln, der Faszien, der Lunge, des Herzens, des Diaphragmas und des Ösophagus. Ferner kommt es zu Ödemen, Pruritus, Schmerzen und Steifheit der Gelenke (59, 80). Die Symptome der Krankheit treten 2-10 Wochen nach der Gadoliniumexposition auf (83), wobei der genaue Pathomechanismus bisher ungeklärt ist (83, 86). Nach derzeitigem Kenntnisstand beruht die Auslösung der NSF auf einer zu geringen Stabilität des Chelatkomplexes, so dass bei verzögerter renaler Ausscheidung freies Gadolinium freigesetzt wird, welches für einen Menschen toxisch ist. Hierbei sind makrozyklische Chelatverbindungen wesentlich stabiler als lineare, sodass die Freisetzung von Gadolinium bei linearen Chelatkomplexen begünstigt wird (87). Bisher gibt es noch keine kausale Therapiemöglichkeit für die NSF. In kleineren Studien mit limitierter Patientenzahl konnte aber gezeigt werden, dass eine Nierentransplantation den Verlauf der Krankheit verlangsamt und die Symptome mildert (83, 88, 89). Trotzdem müssen die Effektivität, der Langzeitnutzen und die Sicherheit einer Transplantation erst noch in validierten Studien analysiert werden (89). Deshalb sollte die Exposition von Hochrisikopatienten mit Gadolinium vermieden werden. Zusätzlich zeigen neuere Studien, dass sich Gadolinium auch bei nierengesunden Patienten zerebral vor allem im Globus pallidus und Nucleus dentatus ablagert. Die Folgen der Ablagerung sind bisher ungeklärt, wobei aktuell von keiner klinische Signifikanz ausgegangen wird (23). Insgesamt haben die Erkenntnisse über die NSF und die zerebralen

Gadoliniumablagerung die Bemühungen in Bezug auf eine kontrastmittelfreie MRA verstärkt.

6.1.2 NATIVE SPACE-MRA

Zur Erzeugung eines Gefäßsignals ohne Kontrastmittel steht eine Vielzahl von Sequenztypen zur Verfügung. Die 3D-FSE-MRA ist bisher die am besten etablierte Technik zur kontrastmittelfreien MRA der Becken-Bein-Arterien. Die 3D-FSE-MRA generiert durch Subtraktion eines diastolischen und systolischen Datensatzes ein MRA-Bild, und wird daher auch als EKG-getriggerte Subtraktions-MRA bezeichnet. In der vorliegenden Studie haben wir eine 3D-FSE-MRA mit dem Akronym NATIVE SPACE-MRA verwendet, welche sich u. a. durch die Verwendung variabler Flipwinkel auszeichnet. Die NATIVE SPACE-MRA ist eine kommerziell erhältliche Sequenz. Das Untersuchungsprotokoll umfasst die Akquisition von Localizern, die Bestimmung der Triggerzeit mittels Scout-Messung sowie die eigentliche MRA-Sequenz, die in mehreren koronalen Schichtblöcken akquiriert wird (33).

In unserer Studie stellte sich heraus, dass die NATIVE SPACE-MRA bei 3 Tesla keine robuste Methode in der Diagnostik der pAVK ist. So erzielte die NATIVE SPACE-MRA an der gesamten Becken-Bein-Achse eine exzellente bis gute Bildqualität nur in 26-51% der Fälle. Dagegen wurden 35-50% Segmente als nicht-diagnostisch bewertet. Nach unserer Kenntnis sind dies die ersten Daten zur diagnostischen Performance der NATIVE SPACE-MRA an der gesamten Becken-Bein-Achse bei 3 Tesla. Die ermittelte Bildqualität stimmt jedoch mit den bisherigen Studien bei 1,5 Tesla überein, bei denen bis zu 96,1% der Segmente als nicht-diagnostisch bewertet wurden (29, 30, 34, 90). Etwas besser schnitt die NATIVE SPACE-MRA in unserer Studie ab, wenn nur die Unterschenkeletage betrachtet wurde. Hier lag die Rate der nicht-diagnostischen Segment bei 15 – 29%. Die Studie von Lim et al. ermittelt am Unterschenkel eine Rate von nur 5,2% nicht-diagnostischen Segmente, wobei in der Studie von Lim et al. Patienten mit einer Herzrhythmusstörung ausgeschlossen wurden (32). Das von unserer Arbeitsgruppe ermittelte Ergebnis, in welchem vor allem die Bildqualität in der Beckenetage schlechter ist, kann in mehreren Studien reproduziert werden (30, 32, 34, 91). Die Arbeitsgruppe Partovi et al. nennt als Ursachen für die schlechte Bildqualität die Darmperistaltik, die Patientenbewegung durch Atmung sowie die Signalreduktion durch die größere Distanz der RF-Spule (34). Dies bedarf aber weiterer Untersuchungen. Insgesamt ist aber davon

auszugehen, dass die NATIVE SPACE-MRA sehr anfällig für Artefakte ist, zu deren häufigsten Ursachen Bewegungsartefakte, suboptimales Timing der systolischen Bildakquirierung, Arrhythmien und vorgeschaltete Verschlüsse zählen (30, 32, 34, 91).

Die Arbeiten der letzten Jahre zur NATIVE SPACE-MRA zeigen ein sehr heterogenes Bild der diagnostischen Performance. Es gab nur Studien der gesamten Becken-Bein-Achse bei 3 Tesla. Die bisherige Studienlage zeigte für die gesamte Becken-Bein-Achse eine Sensitivität zwischen 74,6 und 93,5% und die Spezifität zwischen 75,8% und 94,5% (29, 32, 33, 90). Der Vergleich der diagnostischen Performance am Unterschenkel zwischen 1,5 Tesla und 3 Tesla zeigt eine Stabilität trotz ansteigender Feldstärke (Spezifität: 87,3% vs. 86,49-98,2% Sensitivität: 87% vs. 72,7-80,77%) (1, 32, 34, 90, 92). In unserer Studie erreichte die NATIVE SPACE-MRA an der gesamten Becken-Bein-Achse eine Sensitivität von 54% und eine Spezifität von 47%. Am Unterschenkel erreichte die NATIVE SPACRE-MRA mit einer Sensitivität von 70% und einer Spezifität von 63% etwas bessere Werte. Die große Varianz der Studienergebnisse könnte durch Folgendes erklärt werden: Die Ermittlung der diagnostischen Performance der einzelnen Studien weicht erheblich von der vorliegenden Arbeit ab. Der Wert, ab dem eine Stenose als signifikant bewertet wird, lag in der Arbeitsgruppe Lim et al. bei >75%, wohingegen dieser in der vorliegenden Arbeit bei $\geq 50\%$ lag (32). In der Studie von Mohrs et al. ist das Stenosegrading zwar gleichartig zu der vorliegenden Arbeit, aber die statistische Analyse für die diagnostische Performance geht aus der Publikation nicht eindeutig hervor (33). Somit ist eine Vergleichbarkeit fraglich. Außerdem ist anzunehmen, dass die NATIVE SPACE-MRA bei 3 Tesla insgesamt schlechtere Ergebnisse liefert als bei 1,5 Tesla (91). Eine mögliche Erklärung ist die stärker auftretende B1-Feldinhomogenität mit lokalen Variationen des Flipwinkels (*flip ankle non-conformities*), die eine Herausforderung für die Bildgebung mit 3D-FSE-MRA Techniken ist. Bei einem Vergleich der NATIVE SPACE-MRA mit der bisherigen Literatur zu 3D-FSE-MRA Sequenzen wie der TRANCE-MRA erzielte letztere ein besseres Ergebnis sowohl in der Bildqualität als auch in der diagnostischen Performance (31, 35). Zusätzlich benutzte eine der beiden Studien zur TRANCE-MRA ein MRT-Gerät mit mehreren Hochfrequenzspulen (*Dual-source Radiofrequency transmission*), die als Sender dienen können, und erzielte dadurch eine bessere Bildqualität und diagnostische Performance. Dies passt zu der allgemein diskutierten Annahme, dass die 3D-FSE-MRA von dieser technischen Entwicklung profitieren könnte (35). Ein adäquater Vergleich zur FBI oder 3D-Delta flow konnte nicht

durchgeführt werden. Es existierten entweder nur Studien in japanischer Sprache (FBI) oder gar keine Studien zu diesem Thema (3D-Delta flow). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die NATIVE SPACE-MRA der CE-MRA in Bildqualität und in der diagnostischen Performance der Becken-Bein-Etage signifikant unterlegen ist. Im Vergleich zur CE-MRA ist die NATIVE SPACE-MRA jedoch nicht durch die Problematik der venösen Überlagerung im Unterschenkelbereich limitiert (74). Zudem bietet die NATIVE SPACE-MRA eine hohe räumliche Auflösung, welche insbesondere bei der Planung und Reevaluation von endovaskulärer Revaskularisierung kruraler Gefäßokklusionen hilfreich sein könnte.

Obwohl schon seit vielen Jahren kontrastmittelfreie Verfahren zur Darstellung peripherer Gefäße wie die TOF- oder PC-MRA bekannt sind, konnte sich keine zur Darstellung der pAVK etablieren, da sich unter anderem ihre langen Untersuchungszeiten für die klinische Routine nicht eignen (24). Diese Arbeit hat sich daher neben der Bildqualität und der diagnostischen Performance auch die Frage gestellt, ob die NATIVE SPACE-MRA wie ältere MRA-Verfahren an der Hürde der zu langen Akquisitionszeit scheitern könnte, und hat sie daher mit dem etablierten Verfahren der CE-MRA verglichen. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die T_{Gesamt} und die Analyse der einzelnen Zeitkomponenten gelegt. Die NATIVE SPACE-MRA hat in dieser Studie eine mediane T_{Gesamt} von 28:37 Minuten erzielt. Die bisherigen Studien zur 3D-FSE-MRA geben teils längere Untersuchungszeiten von 28:00-67:30 Minuten an (31, 33, 90), wobei der Begriff *Untersuchungszeit* sehr heterogen definiert ist. Bei der Arbeitsgruppe Mohrs et al. wurde eine Untersuchungszeit von 28:00 Minuten ermittelt (33). Sie schließt das Anlegen von EKG-Elektroden, das Messen der Lokalizer- und Scoutsequenzen sowie die Untersuchungszeit der MRA-Sequenz ein. Sie ist am ehesten mit der T_{Gesamt} der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Aus der Studie von Diop et al. ist nicht eindeutig ersichtlich, wie die Untersuchungszeit berechnet wurde (90). Der Höchstwert von 67:30 Minuten in der Literatur wurde in der Studie von Gutzeit et al. ermittelt. In dieser Studie wurde eine TRANCE-MRA mit einer speziellen zeitaufwendigen Lagerungstechnik benutzt, um den Patientenkomfort zu verbessern. Anfangs- und Endpunkt der Messzeiten schlossen Patientenlagerung und Wechseln der unterschiedlichen MRT-Spulen ein (31). Eine Umlagerung und ein manueller Spulenwechsel war im Untersuchungsprotokoll unserer Studie nicht notwendig. Der größte Anteil der T_{Gesamt} wurde für die Planung der MRA-Sequenz und die Akquisition der entsprechenden Lokalizer und Scouts

aufgewendet ($T_{\text{LOC_SCOUT} + \text{PLAN}}$), wohingegen die Messung der eigentlichen MRA-Sequenzen nur 12:18 min (T_{MRA} , IQR 10:53 - 15:16 min) benötigte. Ob es in der Tat einen Unterschied in der Untersuchungszeit zwischen der NATIVE SPACE- und TRANCE-MRA gibt, kann aus der Studienlage nicht abschließend geklärt werden. In mehreren Studien wurde darauf hingewiesen und zu bedenken gegeben, dass sich die Untersuchungszeiten von Patient zu Patient verkürzt haben, da es einer gewissen Einarbeitung für die Arbeitsschritte der NATIVE SPACE-MRA beim Personal bedarf. Die Bestimmung der TD-Zeit wurde als schwierigster und wichtigster Arbeitsschritt eingestuft (29-35, 90, 91, 93). Aus unserer Arbeit kann der Schluss gezogen werden, dass es zwischen der NATIVE SPACE-MRA und der CE-MRA keinen signifikanten Unterschied in der T_{Gesamt} (28:37 vs. 31:22 Minuten), in der Zeit für die MRA-Sequenz (T_{MRA} , 12:18 vs. 15:06 Minuten) und in der Zeit für die Messung der Localizer und Scouts mit anschließender Planung ($T_{\text{LOC_SCOUT} + \text{PLAN}}$; 15:27 vs. 15:31 Minuten) gibt. Dieses Ergebnis unterscheidet sich zu der bisherigen Literatur, in der die CE-MRA immer weitaus schneller als die NATIVE SPACE-MRA eingestuft wurde (33, 90).

6.1.3 QISS-MRA

Die QISS-MRA wurde als zweite kontrastmittelfreie MRA-Technik in der vorliegenden Arbeit evaluiert und war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht kommerziell erhältlich. Die QISS-MRA basiert auf einer 2D-Gradientenechosequenz, die mit Hilfe der *balanced-Steady-State-Free-Precession* (bSSFP)-Technik aus dem intrinsischen Blutsignal MRA-Bilder generiert (2D-bSSFP-MRA) (24, 26). Das Blutsignal ist hierbei unabhängig vom Blutfluss (34). Für die Planung der QISS-MRA ist lediglich ein orientierender FAST VIEW-Localizer notwendig, da keine Anpassungen der MR-Sequenzparameter erfolgt. Das macht sie besonders gut in der Handhabung (26). In der vorliegenden Arbeit haben wird die QISS-MRA mit einer Schichtdicke von 3 mm akquiriert, wobei in Höhe der Femoralisgabel und der A. tibialis anterior Dünnschicht-Sequenzen mit 1,5 mm ergänzt werden konnten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die QISS-MRA bei 3 Tesla eine robuste Technik und bezüglich der Bildqualität mit der CE-MRA vergleichbar ist. So erreichte die QISS-MRA in 84-90% eine exzellente bis gute Bildqualität. Nur 3% der Segmente wurden als nicht-diagnostisch bewertet. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit den bisherigen Auswertungen unserer Arbeitsgruppe und der

Studie von Armin et al. und Thierfelder et al (69, 71, 94, 95). Bei der Studie von Armin et al. betrug die Rate an Segmenten mit nicht-diagnostischer Bildqualität 1,5 % und in der Studie von Thierfelder et al. 2,8 % (16 von 567 Segmenten). Unsere Auswertung zeigte, dass sich Einschränkungen der Bildqualität bei der QISS-MRA vor allem in der Beckenachse fanden. So waren 53% der Segmente mit nicht-diagnostischer Bildqualität in diesem Bereich zu finden. Ein möglicher Grund für die eingeschränkte Bildqualität könnten B0- und B1-Feldinhomogenitäten sein. Im Gegensatz zu den oben genannten Ergebnissen steht die Studie von Hansmann et al (66). In dieser Studie wurden nur 64,9% aller Segmente als exzellent oder gut bewertet und 19,5 – 20,1% der Segmente hatten eine nicht-diagnostische Bildqualität. In der Arbeitsgruppe Hansmann et al. wurde im Gegensatz zu den übrigen Studien die QISS-MRA an der gesamten Becken-Bein-Achse mit einer schmalen Schichtdicke von 1,5 mm angewendet. Möglicherweise waren hierbei die Einstellungen der Sequenzparameter nicht optimal. Alle Studien bei 1,5 Tesla betätigen, dass die QISS-MRA eine robuste MR-Sequenz ist (29, 30, 96, 97). Bei 1,5 Tesla erzielte die QISS-MRA tendenziell eine bessere Rate von exzellent bis gut bewerteten Segmenten mit Werten von 79,5-96%, die Rate von nicht-diagnostisch bewerteten Segmenten lag bei 0-9% (26, 29, 30, 93, 96, 97). Die leicht geminderte Bildqualität bei 3 Tesla kann durch Feldinhomogenitäten erklärt werden, die durch den jetzigen noch nicht ausgereiften technischen Stand der MRT-Systeme verursacht sind (94).

Unsere Studie zeigt, dass die QISS-MRA imstande ist, gleichwertig zu ihrem Referenzstandard nicht nur eine robuste Bildqualität, sondern auch eine gute diagnostische Performance mit einer Sensitivität von 85%, einer Spezifität von 90% und einer diagnostischen Genauigkeit von 89% liefern kann. Bisherige Studien zur QISS-MRA bei 1,5 Tesla belegen diese gute diagnostische Performance (Sensitivität von 81-98,6%, Spezifität von 94,9-97%) (26, 29, 30, 96, 97). Bei 3 Tesla erzielte die QISS-MRA dagegen gemischte Resultate (Sensitivität von 79,1-100%, Spezifität von 76,3%-98,5%) (69, 94, 95). Die niedrigen Werte von Sensitivität und Spezifität stammen aus der Studie von Hansmann et al. (66). Wie die Arbeitsgruppe selbst erklärt, leidet sowohl die Bildqualität als auch die diagnostische Performance durch die schmal gewählte Schichtdicke und der damit verbundenen längeren Akquirierungszeit (66). Die Studie von Amin et al., die eine Schichtdicke von 3 mm benutzte, erreicht bei 3 Tesla eine diagnostische Performance, die der CE-MRA der vorliegenden Arbeit gleicht (94). Es ist

anzunehmen, dass mit dem bisherigen technischen Stand eine 3 mm QISS-MRA trotz größerer Schichtdicke bei 3 Tesla das bessere Ergebnis für die Bildqualität und die diagnostische Performance liefert. Bei 1,5 Tesla wurde eine Überwertung von Stenosen festgestellt, welche sich durch verminderten Blutfluss und durch die Dephasierung von Spins bei Turbulenzen erklären lässt (93). Dieses Problem wurde bei 3 Tesla bisher nicht beobachtet (26, 93, 95). Wie im Diskussionsabschnitt 5.1.1 erläutert, ist die Betrachtung des Unterschenkels bei der pAVK von besonderer Bedeutung. In unserer Studie erzielte die QISS-MRA eine 98% exzellente bis gute Bildqualitätsrate mit nur 1-3% nicht-diagnostischen Segmenten (1). Damit ist die Bildqualität am Unterschenkel in unserer Studie besser als an der Becken-Bein-Achse. Auch Ward et al. und Hansmann et al. weisen eine bessere Bildqualität der QISS-MRA in den Unterschenkelgefäßen als in den übrigen Gefäßetagen auf (29, 91). Insbesondere erscheint die QISS-MRA unempfindlich gegenüber Bewegungsartefakten zu sein, die am Unterschenkel häufig bei Patienten mit fortgeschrittener pAVK beobachtet werden (69, 95, 96). Zudem konnten wir zeigen, dass die venöse Überlagerung am Unterschenkel zwar bei der QISS-MRA vorhanden ist, aber als nicht relevant eingestuft werden kann (1). Das lässt sich auch in anderen Studien reproduzieren (93, 94).

Im vorangegangenen Abschnitt wurde erläutert, dass die QISS-MRA aufgrund der guten diagnostischen Genauigkeit ein vielversprechendes Verfahren ist. Eine Etablierung in der klinischen Routine ist aber nur vielversprechend, wenn sich die QISS-MRA auch als zeiteffizient erweist. Daher spielt die Analyse der Untersuchungszeit eine entscheidende Rolle. Die mediane T_{Gesamt} für die QISS-MRA betrug in dieser Studie 27:02 Minuten. In der Literatur finden sich nur in zwei Studien vergleichbare Untersuchungszeiten. So ermittelte die Studie von Thierfelder et al. eine Untersuchungszeit von 21 Minuten und die Studie von Hansmann et al. eine Untersuchungszeit von 18 Minuten. Diese Studien benutzten im Gegensatz zu unserer Arbeit eine dünn-schichtige QISS-MRA über die gesamte Becken-Bein-Achse (66, 95). Arbeiten mit ähnlichen Sequenzparametern wie in unserer Studie berichten von wesentlich kürzeren Untersuchungszeiten von maximal 10 Minuten (29, 30, 93, 94, 96). In diesen Studien bezieht sich die Untersuchungszeit jedoch meist auf die reine Akquisitonszeit, die in unserer Arbeit als TA abgekürzt ist und entsprechend im Material- und Methodenteil aufgelistet ist. In unserer Studie hat die QISS-MRA eine TA von 8 Minuten, unter der Annahme, dass 8 Schichtblöcke verwendet werden und der Patient eine Herzfrequenz von 70 Schlägen pro Minute hat. Insgesamt

sind folgende Faktoren zu berücksichtigen, wenn unsere Studiendaten mit den Untersuchungszeiten in anderen Arbeiten verglichen werden: 1. Alle Untersuchungsschritte nach Positionierung des Patienten im MR-Tomographen wurden bei der Berechnung der Untersuchungszeit berücksichtigt. 2. Die Messzeit der QISS-MRA wurde nicht anhand eines Standardpatienten theoretisch ermittelt, sondern im Rahmen der Studie bestimmt. Schwankungen der Herzfrequenz können somit zur Verlängerung der Messzeit führen. 3. Neben einer QISS-MRA von 3 mm wurden individuell 1-2 Blöcke der HR-QISS ergänzt, um eine bessere Bildqualität an der Femoralisgabel und am ATA zu erzielen. Im direkten Vergleich mit der CE-MRA war QISS-MRA schneller als die CE-MRA zur Darstellung der Becken-Bein-Gefäße, obwohl ihre Messzeit für die MRA-Sequenz signifikant länger dauert. Der Grund dafür liegt in der Tatsache, dass bei der QISS-MRA der Aufwand für die Untersuchungsplanung geringer ist. So betrug die mediane $T_{LOC_SCOUT + PLAN}$ bei der QISS-MRA 02:38 Minuten. Unsere Ergebnisse stehen damit im Widerspruch zur bisherigen Studienlage, in der die CE-MR als signifikant schneller als beide kontrastmittelfreie Verfahren beschrieben wird (29, 33, 66, 90, 94, 95). Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass den bisherigen Studien nur die Messzeit der MRA-Sequenz der einzelnen Verfahren und nicht die Gesamtuntersuchungszeit gegenübergestellt wurde (29, 66, 90, 94, 95). Doch sowohl für den Ablauf der kontrastmittelfreien als auch der kontrastmittelverstärkten Verfahren gehören einzelne Arbeitsschritte dazu, die bei der klinischen Anwendung unerlässlich sind, wie z.B. das Erstellen von Localizern und die Planungszeit für das medizinisch-technische Personal (22, 61). Insgesamt erscheint somit die QISS-MRA ein konkurrenzfähiges Verfahren zur CE-MRA als bisheriger nicht-invasiver Referenzstandard in der Diagnostik der pAVK zu sein. Eine Verkürzung der Untersuchungszeit der QISS-MRA lässt sich in Zukunft bspw. in der Anwendung einer k-Raum-Abtastung mit starkem Undersampling und schnellerem bSSFP-Readout erreichen, welches die Akquisitionszeit der MRA-Sequenz auf wenige Minuten verkürzen kann (98).

6.1.4 Vergleich von QISS-MRA und NATIVE SPACE-MRA

In unserer Studie wurde zum ersten Mal ein intraindividueller Vergleich der QISS-MRA und NATIVE SPACE-MRA bei 3 Tesla durchgeführt. Vergleichbare Studien gab es bisher nur bei 1,5 Tesla. Hierzu gehören die Studie von Ward et al. und Altaha et al. (29, 30). Im folgenden Abschnitt sollen die Ergebnisse dieser Studien mit unseren Daten

verglichen werden. Hierbei wird zuerst die Studie von Ward et al. besprochen, da sie im Jahr 2011 die ersten Daten zum direkten Vergleich der QISS-MRA mit der NATIVE SPACE-MRA lieferte. In der Studie von Ward et al. wurden Patienten mit chronischer pAVK eingeschlossen, wobei genaue Angaben zu den pAVK-Stadien nicht vorliegen. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden bei einem Großteil der Patienten nur die Arterien unterhalb der Leistengegend untersucht. Die Untersuchungszeit der QISS-MRA und der NATIVE SPACE-MRA wurde mit 10 min bzw. 11 min angegeben und lag somit deutlich unter der T_{Gesamt} unserer Studie. Die Rate der Stenosen war dagegen sehr ähnlich zu unserem Studienkorrektiv. So detektierte bei Ward et al. die CE-MRA als Referenzstandard signifikante Stenosen in 25 % der untersuchten Gefäßsegmente (122/488). In unserer Studie diagnostizierte die CE-MRA in 21% der untersuchten Gefäßsegmente eine signifikante Stenose (250/1177). In guter Übereinstimmung mit unserer Studie zeigte die QISS-MRA eine hohe Sensitivität (84,9%) und eine hohe Spezifität (95,6%). Im Gegensatz zu unserer Studie zeigte jedoch auch die NATIVE SPACE-MRA in der Studie von Ward et al. eine hohe Sensitivität (87,3%) und Spezifität (87,0%). Insgesamt schnitt die Bildqualität der QISS-MRA und NATIVE SPACE-MRA in der Studie von Ward et al. besser ab als in unserer Studie. So waren alle Gefäßsegmente in der QISS-MRA von diagnostischer Bildqualität und nur 5% der Gefäßsegmente (24 / 496) hatten in der NATIVE SPACE-MRA eine nicht-diagnostische Bildqualität. Die höhere Bildqualität lässt sich zum Teil durch den Ausschluss der Beckenachse erklären, welche besonders anfällig für Artefakte ist. Allerdings finden wir in unserer Studie auch einen relevanten Prozentsatz der nicht-diagnostischen Gefäßsegmente in der Oberschenkel- und Unterschenkeletage (QISS-MRA 47-54%, NATIVE-SPACE MRA 58-59%; siehe Tabelle 9). Somit ist zu vermuten, dass die Verwendung der höheren Feldstärke in unserer Studie zu einer schlechteren Bildqualität geführt hat. Diese Schlussfolgerung ist jedoch nur eingeschränkt gültig, wenn unsere Studienergebnisse mit der Arbeit von Altaha et al. verglichen werden. Altaha et al. veröffentlichten 2017 ihre Ergebnisse zur Performance der QISS-MRA und NATIVE SPACE-MRA bei Patienten mit kritischer Ischämie (Fontaine Stadium III-IV bzw. Rutherford Kategorie 4-6). Das Studienkollektiv unterscheidet sich daher deutlich von unserer Studie, in der der überwiegende Anteil der Patienten ein Fontaine Stadium II vorwies. Weitere Unterschiede sind die Verwendung der DSA als Referenzstandard (bei 18/19 Patienten nur an einem Bein durchgeführt) sowie die Beschränkung der NATIVE SPACE-MRA auf den Unterschenkel. In der Studie von Altaha et al. schnitt die NATIVE SPACE-MRA ausgesprochen schlecht ab. Über 89%

der untersuchten Gefäßsegmente hatte keine diagnostische Bildqualität in der NATIVE SPACE-MRA. Dies bestätigt unser Ergebnis, dass die NATIVE SPACE-MRA keine robuste MR-Technik für die klinische Routine ist. Im Gegensatz dazu war die QISS-MRA bei Patienten mit kritischer Ischämie in allen Gefäßsegmenten diagnostisch und zeigte eine hohe diagnostische Genauigkeit. Für Patienten mit kritischer Ischämie ist es von besondere Bedeutung, dass die QISS-MRA gerade am Unterschenkel sehr robust ist, da sich hier meist die relevanten Pathologien finden lassen. Das könnte auch für Patienten mit Diabetes mellitus relevant sein, da diese häufig mit den Komplikationen des diabetischen Fußes zu kämpfen haben. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, dass Altaha et al. die QISS-MRA auch erfolgreich für die Darstellung der Fußarterien einsetzen konnten. Trotz alledem ist zu beachten, dass die QISS-MRA aufgrund ihrer 2D-Akquisition eine limitierte kraniokaudale Auflösung und aufgrund des venösen Sättigungsimpulses eine mangelnde Sensitivität gegenüber retrogradem Blutfluss hat. Diese Limitation trifft für die NATIVE SPACE-MRA nicht zu, da es sich hierbei um eine 3D-Akquisition handelt. Allerdings macht die 3D-Volumenmessung die NATIVE SPACE-MRA besonders anfällig für Bewegungsartefakte. Bei der NATIVE SPACE-MRA ist nicht nur ein Datenpunkt, sondern das gesamte Datenvolumen von der Patientenbewegung betroffen (30). Bei der QISS-MRA, welche einen 2D-Datensatz generiert, ist dagegen nur die gerade akquirierte Schicht betroffen. Auch die Atembewegung und die Darmperistaltik gestalten sich insbesondere für die NATIVE SPACE-MRA als problematisch. Da die NATIVE SPACE-MRA eine Subtraktionstechnik ist, bei der über Minuten sequentiell zwei Datensätze akquiriert werden, entstehen häufig Bewegungsartefakte, die auch durch Atemanhaltetechniken nicht ausgeglichen werden können (26). Die QISS-MRA ist dagegen weniger sensibel gegenüber dieser Art von Artefakten. Atemanhaltetechniken sind möglich; die Darmperistaltik verursacht aber insgesamt eher geringe Artefakte bei der QISS-MRA (26). In der Literatur werden die Ansätze in Bezug auf die Verbesserung der Bildqualität der NATIVE SPACE-MRA und somit auch ihre diagnostische Performance kontrovers diskutiert. Die Arbeitsgruppen Lim et al. und Miyazaki et al. vertreten die Ansicht, die durch die lange Akquisitionszeit aufgetretenen Bewegungsartefakte seien durch erhöhte Feldstärken und durch die Benutzung von paralleler Bildgebung zu reduzieren (24, 32, 67). Doch sowohl die Studie von Haneder et al. als auch diese Arbeit können dies nicht bestätigen, da die Bildqualität trotz 3 Tesla und einem Beschleunigungsfaktor von 2 bzw. 4 nicht verbessert wurde (34, 91). Vielversprechend könnten die Ergebnisse der Studien von Nakamura et al. sein, in der

die FSE-MRA mit einer *Read-out spoiler gradient pulse* kombiniert wurde. Diese Kombination erlaubt eine bessere Differenzierung zwischen Venen und Arterien, deren Blutflussgeschwindigkeit sich nur minimal voneinander unterscheidet. Dies gilt vor allem für kleinere, periphere Gefäße. Die diagnostische Performance ist vielversprechend. Sie muss aber noch weiter bei 3 Tesla und einem vergleichbareren Studienaufbau evaluiert werden (36). Höhere Feldstärken ermöglichen prinzipiell eine bessere Bildqualität, allerdings werden dadurch auch die Sequenzen anfälliger gegenüber *B0- und B1-Inhomogenitäten* (94). Eine technische Weiterentwicklung hierzu wäre wünschenswert. Ein patientenadaptiertes MRT-Gerät mit mehreren Hochfrequenzspulen (*Dual-source Radiofrequency transmission*), die als Sender dienen können, wie es in der Studie von Rasper et al. benutzt wurde, könnte dem FSE-MRA-Verfahren einen signifikanten Vorteil erbringen und sollte in weiteren Studien überprüft werden (35). Auch die QISS-MRA könnte durch den Einsatz der *Dual-source Radiofrequency transmission* verbessert werden, insbesondere im Becken- und Leistenbereich, wo es häufig zur Inhomogenitäten des B1-Feldes kommt. Unsere Studie vergleicht zum ersten Mal in der Literatur die Messzeiten dieser beiden kontrastmittelfreien Verfahren. Zwischen der T_{Gesamt} der NATIVE SPACE- und der QISS-MRA kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Daher ist im direkten Vergleich der kontrastmittelfreien MR-Techniken entscheidend, wie einfach die Handhabung und wie gut die diagnostische Genauigkeit ist. Hier ist die QISS-MRA klar im Vorteil. Individuelle Sequenzanpassungen sind nicht nötig, wodurch der Zeitaufwand für die Lokalisierung und Sequenzplanung nur wenige Minuten beträgt. Bei gleichzeitig hoher diagnostischer Genauigkeit wird sich die QISS-MRA voraussichtlich in den nächsten Jahren als die bevorzugte MR-Sequenz für die kontrastmittelfreie MR-Diagnostik der pAVK etablieren.

6.2 Limitation der eigenen Studie

Diese prospektive Studie weist einige Limitationen auf, die bei der Betrachtung der Ergebnisse und deren Schlussfolgerung zu beachten sind. 1. In der Studie wurden überwiegend Patienten mit einem Fontaine-Stadium II eingeschlossen. Insbesondere bei Patienten mit akuter pAVK im Fontaine-Stadium III und IV ist die MRA durch schmerzbedingte Bewegungen eine Herausforderung. Kürzlich konnte jedoch die Studie von Altaha et al. zeigen, dass die QISS-MRA auch in diesem Studienkollektiv robust ist

(30). 2. Die kontrastmittelfreie MRA ist insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz von klinischer Relevanz. Im Rahmen der Studie war eine Kontrastmittelgabe im Rahmen der CE-MRA notwendig. Entsprechend dem NSF-Risiko wurden Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz nicht eingeschlossen. 3.) Alle MR-Sequenzen wurden in einer festgelegten Reihenfolge in einer MRT-Untersuchung durchgeführt: QISS-MRA, gefolgt von der NATIVE SPACE-MRA und CE-MRA. Durch die lange MRT-Untersuchung könnte die NATIVE SPACE-MRA und CE-MRA gegenüber der QISS-MRA durch zunehmende Patientenbewegung benachteiligt worden sein. Allerdings belegt die hohe Bildqualität der CE-MRA in unserem Studienkollektiv, dass der Untersuchungszeitpunkt keinen relevanten Einfluss auf Bewegungsartefakte hatte. 4. Unser MRT-System war nicht mit dem *Dual-source Radiofrequency transmission* System ausgestattet. Somit war kein B1-Shimming möglich, von dem mutmaßlich die Bildqualität der NATIVE SPACE-MRA und eventuell auch der QISS-MRA profitiert hätte. 5. Bei der NATIVE SPACE-MRA wurde bei verschiedenen Flussprofilen in der rechten und linken Extremität nur eine Messung mit einer Triggereinstellung durchgeführt. Dies entspricht dem *Procedere*, welches auch in vorausgegangenen Studien angewendet wurde (29, 30). Der durchführende Studienarzt hatte jedoch die Möglichkeit, die Messung mit einer alternativen Triggereinstellung durchzuführen, sofern hierdurch eine Verbesserung der Bildqualität zu erwarten war. 6. In dieser Studie wurde die CE-MRA als Referenzstandard verwendet, da die DSA nicht bei allen Patienten vorlag. In einer vorausgegangenen Studienauswertung erfolgte eine Subgruppenanalyse mit dem Vergleich der QISS-MRA vs. CE-MRA unter Verwendung der DSA als Referenzstandard (71). Eine entsprechende Auswertung wurde mit der NATIVE SPACE-MRA nicht wiederholt, da der Unterschied zwischen der diagnostischen Performance der QISS-MRA und NATIVE SPACE-MRA einen so deutlichen Vorteil der QISS-MRA zeigte, dass eine Änderung der Studienschlussfolgerung durch die Einbeziehung der DSA nicht zu erwarten war. 7. Die Messzeiten der einzelnen Untersuchungsschritte wurden aus dem DICOM-Datensatz retrospektiv extrahiert. Eine manuelle Erfassung der Messzeiten während der MRT-Untersuchung hat sich als nicht praktikabel erwiesen.

6.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Die QISS-MRA ist ein vielversprechendes und robustes kontrastmittelfreies MRA-Verfahren für Patienten mit pAVK. Ihre Bildqualität ist der kontrastmittelfreien NATIVE SPACE-MRA bei 3 Tesla deutlich überlegen. Unter Verwendung der CE-MRA wurde in

der vorliegenden Arbeit eine höhere diagnostische Genauigkeit der QISS-MRA im Vergleich zur NATIVE SPACE-MRA gezeigt. Das schlechte Abschneiden der NATIVE SPACE-MRA ist auf eine höhere Anfälligkeit für Bewegungsartefakte und die Notwendigkeit der individuellen Einstellung der Sequenzparameter zurückzuführen. Die Gesamtuntersuchungszeit der beiden kontrastmittelfreien MRA-Verfahren lag im Bereich der CE-MRA, wobei sich die QISS-MRA als die zeiteffizienteste MRA-Technik herausstellte. Dies ist durch das standardisierte Untersuchungsprotokoll der QISS-MRA bedingt, bei dem keine individuelle Anpassungen der Sequenzparameter notwendig sind. Dennoch bleibt auch die NATIVE SPACE-MRA ein vielversprechendes kontrastmittelfreies MRA-Verfahren. Ihr Vorteil liegt in der hohen räumlichen Auflösung, die insbesondere für die Darstellung der kleinen Unterschenkelarterien von Vorteil sein kann. Allerdings sind weitere Verbesserungen notwendig, die insbesondere durch einen effektiven B1-Shim ermöglicht werden kann. Es sind daher weitere Studien an technisch optimierten MR-Scanner notwendig. Basierend auf unseren Studienergebnissen ist jedoch zu erwarten, dass sich vor allem die QISS-MRA in den nächsten Jahren in der klinischen Routine etablieren kann.

7 Literaturverzeichnis

1. Knobloch G, Lauff MT, Hirsch S, Schwenke C, Hamm B, Wagner M. Nonenhanced magnetic resonance angiography (MRA) of the calf arteries at 3 Tesla: intraindividual comparison of 3D flow-dependent subtractive MRA and 2D flow-independent non-subtractive MRA. *European Radiology*. 2016;26(12):4585-94.
2. Knobloch G, Lauff MT, Hanke M, Schwenke C, Hamm B, Wagner M. MR-Angiography of Lower Extremity Peripheral Arterial Disease: Workflow and Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced vs. Non-Contrast-Enhanced MRA Techniques at 3 T. *Invest Radiol*. *eingereicht am 17.10.2017*.
3. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UKA, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The Lancet*. 2013;382(9901):1329-40.
4. Deutsche Gesellschaft für Angiologie. S3-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. 2015 (Accessed Januar 1, 2016, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf)
5. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Trampisch HJ. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004;172(1):95-105.
6. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*. 1985;71(3):510-5.
7. Marrett E, DiBonaventura M, Zhang Q. Burden of peripheral arterial disease in Europe and the United States: a patient survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:175.
8. Criqui MH. Peripheral arterial disease-epidemiological aspects. *Vasc Med*. 2001;6(3 Suppl):3-7.
9. Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(10):1255-6.
10. Duvall WL, Vorchheimer DA. Multi-Bed Vascular Disease and Atherothrombosis: Scope of the Problem. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2004;17(1):51-61.
11. Lawall H, Diehm C, Hoffmann U, Reinecke H. Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Epidemiologie, Komorbidität und Prognose. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2015;140(24):1798-802.
12. O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(12):2838-47.

13. O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation*. 2004;109(3):320-3.
14. Tranche-Iparraguirre S, Marin-Iranzo R, Fernandez-de Sanmamed R, Riesgo-Garcia A, Hevia-Rodriguez E, Garcia-Casas JB. Peripheral arterial disease and kidney failure: a frequent association. *Nefrologia*. 2012;32(3):313-20.
15. Duncan K, Aronow WS, Babu S. Prevalence of moderate or severe chronic kidney disease in patients with severe peripheral arterial disease versus mild or moderate peripheral arterial disease. *Med Sci Monit*. 2010;16(12):CR584-7.
16. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FG, Hamburg NM, Kinlay S, Lookstein R, Misra S, Mureebe L, Olin JW, Patel RA, Regensteiner JG, Schanzer A, Shishehbor MH, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Walsh ME. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(12):e726-e79.
17. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM, Jr., White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, American Association for Vascular S, Society for Vascular S, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society for Vascular M, Biology, Society of Interventional R, Disease AATFoPGWCtDGftMoPWPA, American Association of C, Pulmonary R, National Heart L, Blood I, Society for Vascular N, TransAtlantic Inter-Society C, Vascular Disease F. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113(11):e463-654.
18. Nitz WR. Praxiskurs MRT: Anleitung zur MRT-Physik über klinische Bildbeispiele. 1. Auflage. Stuttgart u.a.: Thieme; 2007. 2-98.
19. Ludwig M, Rieger J, Ruppert V. Gefäßmedizin in Klinik und Praxis: Leitlinienorientierte Angiologie, Gefäßchirurgie und interventionelle Radiologie. 2. Auflage. Stuttgart u.a.: Thieme; 2010. 70-99.
20. Brogneaux C, Sprynger M, Magnee M, Lancellotti P, European Society For C. 2011 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Rev Med Liege*. 2012;67(11):560-5.

21. Weishaupt D, Köchli, V.D., Marincek, B. Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie. 7. Auflage. Berlin: Springer; 2014. 2-98.
22. Hombach V. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Atlas und DVD 1. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2009. 1-27.
23. Stojanov D, Aracki-Trenkic A, Benedeto-Stojanov D. Gadolinium deposition within the dentate nucleus and globus pallidus after repeated administrations of gadolinium-based contrast agents - current status. *Neuroradiology*. 2016;58(5):433-41.
24. Miyazaki M, Lee VS. Nonenhanced MR Angiography. *Radiology*. 2008;248(1):20-43.
25. Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, Berry E, Gough M, Kleijnen J, Westwood M. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ*. 2007;334(7606):1257.
26. Edelman RR, Sheehan JJ, Dunkle E, Schindler N, Carr J, Koktzoglou I. Quiescent-interval single-shot unenhanced magnetic resonance angiography of peripheral vascular disease: Technical considerations and clinical feasibility. *Magn Reson Med*. 2010;63(4):951-8.
27. Miyazaki M, Sugiura S, Tateishi F, Wada H, Kassai Y, Abe H. Non-contrast-enhanced MR angiography using 3D ECG-synchronized half-Fourier fast spin echo. *J Magn Reson Imaging*. 2000;12(5):776-83.
28. Lanzman RS, Schmitt P, Kröpil P, Blondin D. Techniken der kontrastmittelfreien MR-Angiografie. *Fortschr Röntgenstr*. 2011;183(10):913-24.
29. Ward EV, Galizia MS, Usman A, Popescu AR, Dunkle E, Edelman RR. Comparison of quiescent inflow single-shot and native space for nonenhanced peripheral MR angiography. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38(6):1531-8.
30. Altaha MA, Jaskolka JD, Tan K, Rick M, Schmitt P, Menezes RJ, Wintersperger BJ. Non-contrast-enhanced MR angiography in critical limb ischemia: performance of quiescent-interval single-shot (QISS) and TSE-based subtraction techniques. *European Radiology*. 2016.
31. Gutzeit A, Sutter R, Froehlich JM, Roos JE, Sautter T, Schoch E, Giger B, Wyss M, Graf N, von Weymarn C, Jenelten R, Binkert CA, Hergan K. ECG-triggered non-contrast-enhanced MR angiography (TRANCE) versus digital subtraction angiography (DSA) in patients with peripheral arterial occlusive disease of the lower extremities. *European Radiology*. 2011;21(9):1979-87.
32. Lim RP, Hecht EM, Xu J. 3D Nongadolinium-Enhanced ECG-Gated MRA of the Distal Lower Extremities: Preliminary Clinical Experience. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28:181.

33. Mohrs OK, Petersen SE, Heidt MC, Schulze T, Schmitt P, Bergemann S, Kauczor HU. High-resolution 3D non-contrast-enhanced, ECG-gated, multi-step MR angiography of the lower extremities: comparison with contrast-enhanced MR angiography. *European Radiology*. 2011;21(2):434-42.
34. Partovi S, Rasmus M, Schulte AC, Rengier F, Jacob AL, Aschwanden M, Karmonik C, Bongartz G, Bilecen D. ECG-triggered non-enhanced MR angiography of peripheral arteries in comparison to DSA in patients with peripheral artery occlusive disease. *Magma*. 2013;26(3):271-80.
35. Rasper M, Wildgruber M, Settles M, Eckstein HH, Zimmermann A, Reeps C, Rummeny EJ, Huber AM. 3D non-contrast-enhanced ECG-gated MR angiography of the lower extremities with dual-source radiofrequency transmission at 3.0 T: Intraindividual comparison with contrast-enhanced MR angiography in PAOD patients. *European Radiology*. 2016;26(9):2871-80.
36. Nakamura K, Miyazaki M, Kuroki K, Yamamoto A, Hiramane A, Admiraal-Behloul F. Noncontrast-enhanced peripheral MRA: technical optimization of flow-spoiled fresh blood imaging for screening peripheral arterial diseases. *Magn Reson Med*. 2011;65(2):595-602.
37. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-25.
38. Fowkes FG, Housley E, Riemersma R, Macintyre C, Cawood E, Prescott R, Ruckley C. Smoking, Lipids, Glucose Intolerance, and Blood Pressure as Risk Factors for Peripheral Atherosclerosis Compared with Ischemic Heart Disease in the Edinburgh Artery Study. *American Journal of Epidemiology*. 1992;135(4):331-40.
39. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, Wolfson SK. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993;88(3):837-45.
40. Bowlin SJ, Medalie JH, Flocke SA, Zyzanski SJ, Goldbourt U. Epidemiology of Intermittent Claudication in Middle-aged Men. *American Journal of Epidemiology*. 1994;140(5):418-30.
41. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral Arterial Disease in the Elderly: The Rotterdam Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1998;18(2):185-92.
42. Hørby J, Grande P, Vestergaard A, Grauhoft AM. High density lipoprotein cholesterol and arteriography in intermittent claudication. *European journal of vascular surgery*. 1989;3(4):333-7.
43. Greenhalgh R, Rosengarten DS, Mervart I, Lewis B, Calnan JS, Martin P. Serum lipids and lipoprotein in peripheral vascular disease. *The Lancet*. 1971;298(7731):947-50.

44. Harris LM, Armstrong D, Browne R, Aljada A, Peer R, Upson J, Pillai L, Curl GR, Ricotta JJ. Premature peripheral vascular disease: clinical profile and abnormal lipid peroxidation. *Cardiovascular Surgery*. 1998;6(2):188-93.
45. Mowat BF, Skinner ER, Wilson HM, Leng GC, Fowkes FGR, Horrobin D. Alterations in plasma lipids, lipoproteins and high density lipoprotein subfractions in peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*. 1997;131(2):161-6.
46. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PWF. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *American Heart Journal*. 2002;143(6):961-5.
47. Sanderson KJ, van Rij A, Wade CR, Sutherland WHF. Lipid peroxidation of circulating low density lipoproteins with age, smoking and in peripheral vascular disease. *Atherosclerosis*. 1995;118(1):45-51.
48. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995;274(13):1049-57.
49. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GM, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Sales Luís AC, Parrot-Roulaud F, Soon Tan K, Higgins I, Garcon D, Medrano MJ, Candito M, Evans AE, Andria G. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The european concerted action project. *JAMA*. 1997;277(22):1775-81.
50. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma Concentration of C-Reactive Protein and Risk of Developing Peripheral Vascular Disease. *Circulation*. 1998;97(5):425-8.
51. Miskulin D, Bragg-Gresham J, Gillespie BW, Tentori F, Pisoni RL, Tighiouart H, Levey AS, Port FK. Key Comorbid Conditions that Are Predictive of Survival among Hemodialysis Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(11):1818-26.
52. Bücheler E. Einführung in die Radiologie Diagnostik und Interventionen. 11. Auflage. Stuttgart u.a.: Thieme; 2006. 28-30.
53. Reiser M, Bartenstein P. Duale Reihe Radiologie. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2011. 286-310.
54. Josephs SC, Rowley HA, Rubin GD. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II. Vascular Magnetic Resonance and Computed Tomographic Imaging. 2008;118(25):2837-44.
55. Schönenberger E, Mühler M, Dewey M. Complications due to contrast agent administration. *Der Internist*. 2010;51(12):1516-24.
56. Weisbord SD, Palevsky PM. Radiocontrast-induced acute renal failure. *J Intensive Care Med*. 2005;20(2):63-75.

57. Parfrey P. The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2005;28 Suppl 2:S3-11.
58. Nguyen SA, Suranyi P, Ravenel JG, Randall PK, Romano PB, Strom KA, Costello P, Schoepf UJ. Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: effect on kidney function. *Radiology.* 2008;248(1):97-105.
59. Grobner T, Prischl FC. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int.* 2007;72(3):260-4.
60. Haacke EM. *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design.* New York, NY u.a.: Wiley-Liss; 1999. XXVII, 914 S.
61. Michaely HJM. *Atlas der MR-Angiographie: Techniken und klinische Anwendung.* 1. Auflage. Berlin; Heidelberg: Springer; 2014. 27-35.
62. Scheffler K, Lehnhardt S. Principles and applications of balanced SSFP techniques. *European Radiology.* 2003;13(11):2409-18.
63. Bernstein MA, King KF, Zhou XJ. *Handbook of MRI pulse sequences.* 1. Auflage. Amsterdam; Boston: Academic Press; 2004. 67-84.
64. Chavhan GB, Babyn PS, Jankharia BG, Cheng HL, Shroff MM. Steady-state MR imaging sequences: physics, classification, and clinical applications. *Radiographics.* 2008;28(4):1147-60.
65. Lanzman RS, Blondin D, Schmitt P, Orzechowski D, Godehardt E, Scherer A, Modder U, Kropil P. Non-enhanced 3D MR angiography of the lower extremity using ECG-gated TSE imaging with non-selective refocusing pulses--initial experience. *Rofo.* 2010;182(10):861-7.
66. Hansmann J, Morelli JN, Michaely HJ, Riester T, Budjan J, Schoenberg SO, Attenberger UI. Nonenhanced ECG-gated quiescent-interval single shot MRA: image quality and stenosis assessment at 3 tesla compared with contrast-enhanced MRA and digital subtraction angiography. *J Magn Reson Imaging.* 2014;39(6):1486-93.
67. Miyazaki M, Takai H, Sugiura S, Wada H, Kuwahara R, Urata J. Peripheral MR Angiography: Separation of Arteries from Veins with Flow-spoiled Gradient Pulses in Electrocardiography-triggered Three-dimensional Half-Fourier Fast Spin-Echo Imaging. *Radiology.* 2003;227(3):890-6.
68. Baum RA, Rutter CM, Sunshine JH, et al. Multicenter trial to evaluate vascular magnetic resonance angiography of the lower extremity. *JAMA.* 1995;274(11):875-80.
69. Knobloch G, Gielen M, Lauff MT, Romano VC, Schmitt P, Rick M, Kroncke TJ, Huppertz A, Hamm B, Wagner M. ECG-gated quiescent-interval single-shot MR angiography of the lower extremities: initial experience at 3 T. *Clin Radiol.* 2014;69(5):485-91.
70. Gielen M. Kontrastmittelfreie Magnetresonanzangiographie in der Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit: ein intra-individueller Vergleich mit der

kontrastmittelverstärkten MRA. Berlin: Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin 2015; Dissertation.

71. Wagner M, Knobloch G, Gielen M, Lauff MT, Romano V, Hamm B, Kroncke T. Nonenhanced peripheral MR-angiography (MRA) at 3 Tesla: evaluation of quiescent-interval single-shot MRA in patients undergoing digital subtraction angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(4):841-50.
72. Asbach P, Meade MD, Sattenberg RJ, Klessen C, Huppertz A, Heidenreich JO. Continuously moving table aorto-iliofemoral run-off contrast-enhanced magnetic resonance angiography: image quality analysis in comparison to the multistep acquisition. *Acta Radiologica*. 2014;55(3):266-72.
73. Koziel K, Attenberger UI, Lederle K, Haneder S, Schoenberg SO, Michaely HJ. Peripheral MRA with continuous table movement: Imaging speed and robustness compared to a conventional stepping table technique. *European Journal of Radiology*. 2011;80(2):537-42.
74. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Annals of Internal Medicine*. 2010;153(5):325-34.
75. Nael K, Krishnam M, Nael A, Ton A, Ruehm SG, Finn JP. Peripheral contrast-enhanced MR angiography at 3.0T, improved spatial resolution and low dose contrast: initial clinical experience. *European Radiology*. 2008;18(12):2893-900.
76. Attenberger UI, Haneder S, Morelli JN. Peripheral arterial occlusive disease: evaluation of a high spatial and temporal resolution 3-T MR protocol with a low total dose of gadolinium versus conventional angiography. *Radiology*. 2010;257:879.
77. Berg F, Bangard C, Bovenschulte H. Feasibility of peripheral contrast-enhanced magnetic resonance angiography at 3.0 tesla with a hybrid technique: comparison with digital subtraction angiography. *Invest Radiol*. 2008;43:642.
78. van den Bosch HC, Westenberg JJ, Caris R. Peripheral arterial occlusive disease: 3.0-T versus 1.5-T MR angiography compared with digital subtraction angiography. *Radiology*. 2013;266:337.
79. Loewe C, Arnaiz J, Krause D, Marti-Bonmati L, Haneder S, Kramer U. MR Angiography at 3 T of Peripheral Arterial Disease: A Randomized Prospective Comparison of Gadoterate Meglumine and Gadobutrol. *American Journal of Roentgenology*. 2015;204(6):1311-21.
80. Grobner T, Prischl FC. Patient characteristics and risk factors for nephrogenic systemic fibrosis following gadolinium exposure. *Semin Dial*. 2008;21(2):135-9.
81. Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(4):1104-8.

82. Elmholt TR, Jorgensen B, Ramsing M, Pedersen M, Olesen AB. Two cases of nephrogenic systemic fibrosis after exposure to the macrocyclic compound gadobutrol. *NDT Plus*. 2010;3(3):285-7.
83. Daftari Besheli L, Aran S, Shaqdan K, Kay J, Abujudeh H. Current status of nephrogenic systemic fibrosis. *Clinical Radiology*. 2014;69(7):661-8.
84. Rydahl C, Thomsen HS, Marckmann P. High prevalence of nephrogenic systemic fibrosis in chronic renal failure patients exposed to gadodiamide, a gadolinium-containing magnetic resonance contrast agent. *Invest Radiol*. 2008;43(2):141-4.
85. European Society For Urogenital Radiology. *ESUR Guidelines on Contrast Media 2014* (Accessed März 1, 2017, <http://www.esur.org/guidelines/de/>)
86. Larson KN, Gagnon AL, Darling MD, Patterson JW, Cropley TG. Nephrogenic systemic fibrosis manifesting a decade after exposure to gadolinium. *JAMA Dermatology*. 2015;151(10):1117-20.
87. Prince MR, Zhang H, Morris M, MacGregor JL, Grossman ME, Silberzweig J, DeLapaz RL, Lee HJ, Magro CM, Valeri AM. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers. *Radiology*. 2008;248(3):807-16.
88. Cuffy MC, Singh M, Formica R, Simmons E, Abu Alfa AK, Carlson K, Girardi M, Cowper SE, Kulkarni S. Renal transplantation for nephrogenic systemic fibrosis: a case report and review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(3):1099-101.
89. Panesar M, Banerjee S, Barone GW. Clinical improvement of nephrogenic systemic fibrosis after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2008;22(6):803-8.
90. Diop AD, Braidy C, Habouchi A, Niang K, Gageanu C, Boyer L, Chabrot P. Unenhanced 3D turbo spin-echo MR angiography of lower limbs in peripheral arterial disease: a comparative study with gadolinium-enhanced MR angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(5):1145-50.
91. Haneder S, Attenberger UI, Riffel P, Henzler T, Schoenberg SO, Michaely HJ. Magnetic resonance angiography (MRA) of the calf station at 3.0 T: intraindividual comparison of non-enhanced ECG-gated flow-dependent MRA, continuous table movement MRA and time-resolved MRA. *European Radiology*. 2011;21(7):1452-61.
92. Li D, Lin J, Yan F, Wu Q, Lv W, San Y, Yun H. Unenhanced calf MR angiography at 3.0 T using electrocardiography-gated partial-fourier fast spin echo imaging with variable flip angle. *European Radiology*. 2011;21(6):1311-22.
93. Klasen J, Blondin D, Schmitt P, Bi X, Sansone R, Wittsack HJ, Kropil P, Quentin M, Kuhlemann J, Miese F, Heiss C, Kelm M, Antoch G, Lanzman RS. Nonenhanced ECG-gated quiescent-interval single-shot MRA (QISS-MRA) of the lower extremities: comparison with contrast-enhanced MRA. *Clin Radiol*. 2012;67(5):441-6.
94. Amin P, Collins JD, Koktzoglou I, Molvar C, Markl M, Edelman RR, Carr JC. Evaluating peripheral arterial disease with unenhanced quiescent-interval single-shot MR angiography at 3 T. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(4):886-93.

95. Thierfelder KM, Meimarakis G, Nikolaou K, Sommer WH, Schmitt P, Kazmierczak PM, Reiser MF, Theisen D. Non-contrast-enhanced MR angiography at 3 Tesla in patients with advanced peripheral arterial occlusive disease. *PLoS One*. 2014;9(3):e91078.
96. Hodnett PA, Koktzoglou I, Davarpanah AH. Evaluation of Peripheral Arterial Disease with Nonenhanced Quiescent-Interval Single-Shot MR Angiography *Radiology*. 2011;260:282.
97. Hodnett PA, Ward EV, Davarpanah AH, Scanlon TG, Collins JD, Glielmi CB, Bi X, Koktzoglou I, Gupta N, Carr JC, Edelman RR. Peripheral arterial disease in a symptomatic diabetic population: prospective comparison of rapid unenhanced MR angiography (MRA) with contrast-enhanced MRA. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(6):1466-73.
98. Edelman RR, Giri S, Dunkle E, Galizia M, Amin P, Koktzoglou I. Quiescent-inflow single-shot magnetic resonance angiography using a highly undersampled radial k-space trajectory. *Magn Reson Med*. 2013;70(6):1662-8.

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
ABI	Ankle/Brachial-Index: Knöchel/Arm-Index
AF	Arteria fibularis
ATA	Arteria tibialis anterior
ATP	Arteria tibialis posterior
bSSFP	balanced-Steady-State-Free-Precession, MR-Sequenz
cAVK	cerebralarterielle Verschlusskrankheit
CE-MRA	Contrast-enhanced MRA: kontrastmittelverstärkte MRA
CTA	CT-Angiographie
CTM-MRA/CTM	3D-GRE-MRA mit kontinuierlichem Tischvorschub
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine: Digitale Bildgebung und Bildkommunikation in der Medizin
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EKG	Elektrokardiogramm
FBI	Fresh blood imaging, kontrastmittelfreie MRA-Sequenz
FKDS	farbkodierte Duplexsonographie
FSE	Fast-spin-echo
FOV	Field of View
GEE	General estimating equations, statistisches Verfahren
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GRAPPA	Generalized autocalibrating partial parallel acquisition
GRE	Gradientenecho, MR-Sequenz
HDL	High-Density-Lipoproteine
HF	Herzfrequenz
HR-QISS	High Resolution QISS: hochaufgelöste QISS-MRA
IQR	Interquartile range: Interquartilsabstand
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density-Lipoproteine

MIP	Maximumintensitätsprojektion
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NATIVE SPACE-MRA	Sampling Perfection with Application optimized Contrasts by using different flip angle Evolutions, kontrastmittelfreie MRA-Sequenz
NPW	Negativer Prädiktionswert
NSF	nephrogene systemische Fibrose
PAOD	Peripheral arterial occlusive Disease
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PC	Phasenkontrast-MRA
PPW	Positiver Prädiktionswert
PTA	perkutanen transluminale Angioplastie
QI	Quiescent Interval: Ruheintervall
QISS-MRA	Quiescent Interval Single-Shot-MRA, kontrastmittelfreie MRA-Sequenz
SE	Spinecho
SNR	Signal-Noise-Ratio: Signal-zu-Rausch-Verhältnis
TD	Trigger Delay: Verzögerungsintervall
TE	Time of Echo: Echozeit
TOF-MRA	Time-of-Flight-MRA, kontrastmittelfreie MR-Sequenz
TR	Time of Repetition: Repetitionszeit
TR-MRA	Time resolved-MRA: zeitaufgelöste MRA
TRANCE	Triggered Angiography Non-Contrast Enhanced, kontrastmittelfreie MRA-Sequenz
TSE	Turbo-Spin-Echo, MR-Sequenz zur schnellen Bildgebung
TTF	Truncus tibiofibularis
TWIST-MRA	Time-resolved angiography With Interleaved Stochastic
WHO	World Health Organization

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Algorithmus zur Diagnostik der pAVK, PTA - perkutane transluminale Angioplastie (3)	12
Abbildung 2	Reihenfolge der einzelnen MRA-Sequenzen (2)	24
Abbildung 3	Abbildung der Schnittebenen der Localizer und Scouts (2)	25
Abbildung 4	Workflow der einzelnen Sequenzen (QISS, NATIVE SPACE, CE-MRA) (2)	28
Abbildung 5	Patientenrekrutierung	38
Abbildung 6	Intra-individueller Vergleich der MRA-Sequenzen bei einem 88-jährigen Patienten (2)	41
Abbildung 7	Intra-individueller Vergleiche der MRA-Sequenzen bei einer 58-jährigen Patientin (2)	42
Abbildung 8	Intraindividuelle Vergleich der beiden kontrastmittelfreien Verfahren hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, diagnostischer Genauigkeit, positivem Prädiktionwert (PPW) und negativem Prädiktionwert (NPW) an den Becken-Bein-Gefäßen (2)	46
Abbildung 9	Intraindividuelle Vergleich der beiden kontrastmittelfreien Verfahren hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, diagnostischer Genauigkeit, positivem Prädiktionwert (PPW) und negativem Prädiktionwert (NPW) am Unterschenkel (2)	51
Abbildung 10	Darstellung der medianen T_{Gesamt} der QISS-, der NATIVE SPACE- und der CE-MRA (2)	52
Abbildung 11	Darstellung der medianen Zeitauswertung der T_{MRA} der MRA-Sequenz der QISS-, NATIVE SPACE- und CE-MRA (2)	53
Abbildung 12	Darstellung der medianen $T_{\text{LOC_SCOUT} + \text{PLAN}}$ der QISS-, NATIVE SPACE- und CE-MRA (2)	55
Abbildung 13	Darstellung der medianen $T_{\text{LOC_SCOUT}}$ der QISS-, der NATIVE SPACE- und der CE-MRA (2)	56
Abbildung 14	Darstellung der medianen T_{PLAN} der QISS-, NATIVE SPACE- und CE-MRA (2)	57

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Einteilung der pAVK nach den Fontaine-Stadien und Rutherford-Kategorien	11
Tabelle 2	Sequenzparameter für den FAST VIEW-Localizer, VESSEL-Scout, T2-HASTE- Scout und 2D-CINE-Scout	27
Tabelle 3	Sequenzparameter für die QISS-MRA für 3 mm und 1,4 mm	30
Tabelle 4	Sequenzparameter für die NATIVE SPACE-MRA	32
Tabelle 5	Sequenzparameter für die CE-MRA	33
Tabelle 6	Patientendemographie mit kardiovaskulärem Risikoprofil	39
Tabelle 7	Auswertung der Bildqualität der Becken-Bein-Achse (2)	43
Tabelle 8	Absolute und prozentuale Verteilung der als nicht-diagnostisch bewerteten Segmente der QISS-MRA und NATIVE SPACE-MRA	44
Tabelle 9	Diagnostische Performance der Becken-Bein-Achse der QISS-MRA und NATIVE SPACE-MRA in Prozent mit dem dazugehörigen absoluten Wert und dem 95%-Konfidenzintervall (2)	45
Tabelle 10	Auswertung der Bildqualität des Unterschenkels (1)	47
Tabelle 11	Mediane Auswertung der Reader (median across reader) hinsichtlich der Bildqualität zwischen der QISS- und der NATIVE SPACE-MRA anhand einer 5-Stufen-Likert-Skala der einzelnen Unterschenkelarterien (1)	49
Tabelle 12	Die diagnostische Performance des Unterschenkels der QISS- und der NATIVE SPACE-MRA sind in Prozent mit den dazugehörigen absoluten Werten und dem 95%-Konfidenzintervall dargestellt. (1)	50

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Marie-Teres Lauff, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kontrastmittelfreie Magnetresonanzangiographie (MRA) der Becken-Bein-Arterien mit Spinecho- und Gradientenecho-Sequenzen (NATIVE SPACE-MRA und QISS-MRA). Intraindividueller Methodenvergleich bei 3 Tesla selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Publikationen und Anteilserklärung

Marie-Teres Lauff hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Knobloch G, Gielen M, **Lauff MT**, Romano VC, Schmitt P, Rick M, Kroncke TJ, Huppertz A, Hamm B, Wagner M. ECG-gated quiescent-interval single-shot MR angiography of the lower extremities: initial experience at 3 T. Clin Radiol. 2014;69(5):485-91.

Durchführen der klinischen Studie

- Patienten rekrutieren
- Durchführen von Untersuchungen
- Blutentnahme zur GFR-Wert-Bestimmung
- Aufklärung der Patienten
- Literaturrecherche für die Publikation

Publikation 2: Wagner M, Knobloch G, Gielen M, **Lauff MT**, Romano V, Hamm B, Kroncke T. Nonenhanced peripheral MR-angiography (MRA) at 3 Tesla: evaluation of quiescent-interval single-shot MRA in patients undergoing digital subtraction angiography. Int J Cardiovasc Imaging. 2015;31(4):841-50.

- Patienten rekrutieren
- Durchführen der klinischen Studie
- Durchführen von Untersuchungen
- Blutentnahme zur GFR-Wert-Bestimmung
- Aufklärung der Patienten
- Literaturrecherche für die Publikation
- Datenakquirierung
- Statistische Analyse der Daten
- Datenanalyse und -interpretation
- Schreiben einzelner Abschnitte der Publikation und Erstellen von Abbildungen und Tabellen
- Revision und Editieren der Publikation

Publikation 3: Knobloch G, **Lauff MT**, Hirsch S, Schwenke C, Hamm B, Wagner M. Nonenhanced magnetic resonance angiography (MRA) of the calf arteries at 3 Tesla: intraindividual comparison of 3D flow-dependent subtractive MRA and 2D flow-independent non-subtractive MRA. European Radiology. 2016;26(12):4585-94.

- Patienten rekrutieren
- Durchführen der klinischen Studie
- Durchführen von Untersuchungen
- Blutentnahme zur GFR-Wert-Bestimmung

- Aufklärung der Patienten
- Literaturrecherche für die Publikation
- Datenakquirierung
- Statistische Analyse der Daten
- Datenanalyse und -interpretation
- Schreiben einzelner Abschnitte der Publikation und Erstellen von Abbildungen und Tabellen
- Revision und Editieren der Publikation

Publikation 4: Knobloch G*, **Lauff MT***, Hanke M, Schwenke C, Hamm B, Wagner M. MR-Angiography of Lower Extremity Peripheral Arterial Disease: Workflow and Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced vs. Non-Contrast-Enhanced MRA Techniques at 3. Investigative Radiology. *Eingereicht am 17.10.2017*

****contributed equally***

- Patienten rekrutieren
- Durchführen der klinischen Studie
- Durchführen von Untersuchungen
- Blutentnahme zur GFR-Wert-Bestimmung
- Aufklärung der Patienten
- Literaturrecherche für die Publikation
- Datenakquirierung
- Statistische Analyse der Daten
- Datenanalyse und -interpretation
- Schreiben einzelner Abschnitte der Publikationen und Erstellen aller Abbildungen und Tabellen
- Revision und Editieren der Publikation

Unterschrift des betreuenden
Hochschullehrers PD. Dr. Moritz
Wagner

Unterschrift der Doktorandin Marie-
Teres Lauff

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle bei meinen Eltern für ihre Liebe, Hilfe und Unterstützung bedanken. Danke, dass ihr in all den Höhen und Tiefen meines Studiums und meiner Promotion bei mir wart und mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden habt.

Bei meinem Doktorvater, PD Dr. med. Moritz Wagner, bedanke ich mich für seine so engagierte Betreuung. Ich habe mich nie im Stich gelassen gefühlt bei großen und kleinen Problemen. Ohne seine Unterstützung und Hilfe wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Gesine Knobloch für ihre fachliche Unterstützung, ihre Freundschaft und die vielen schönen Momente, die wir geteilt haben.

Natürlich gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Imaging Science Institut und dem Franziskus Krankenhaus für ihre Mitarbeit an dieser Arbeit – allen voran möchte ich mich bei Martin Gielen für seine Mitarbeit und Unterstützung bedanken.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinen lieben Freunden und Kommilitonen der ersten Stunde Leonora, Nora, Andreas, Richard und Alice bedanken für die vielen gemeinsamen Stunden in der Bibliothek, in denen wir zusammen für unser Studium gelernt und an unseren Dissertationen gearbeitet haben. Danke für eure Freundschaft.